

Глашук Т.О., Микитюк О.П.

# Внутрішні хвороби



**Міністерство охорони здоров'я України  
Буковинський державний медичний університет**

# **Внутрішня медицина**

**Навчальний посібник для студентів стоматологічних факультетів  
вищих медичних навчальних закладів  
III-IV рівнів акредитації**

**Чернівці, 2024**

УДК 616.1/.4(075.8)

ББК 54.1я73

I-43

Внутрішня медицина / Навчальний посібник для студентів стоматологічних факультетів. – Чернівці, Буковинський державний медичний університет, 2024. – 259 с.

Автори: Ілащук Т.О., Микитюк О.П.

### **РЕЦЕНЗЕНТИ:**

*Тетяна Колесник* – доктор мед. наук, професор кафедри сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини Дніпровського державного медичного університету.

*Лілія Бабінець* – доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету.

Навчальний посібник структурований згідно до тем практичних занять у відповідності до навчальної програми за кредитно-модульною системою навчання. Видання друге, перероблене і доповнене. Викладено основні сучасні відомості про етіологію, патогенез, клініку, діагностику, лікування і профілактику захворювань видільної, ендокринної, кровотворної та імунної систем. Описано основні прояви захворювань внутрішніх органів у ротовій порожнині, а також розглянуто основні виклики та тактику лікаря-стоматолога за вищезгаданої соматичної патології.

Посібник буде корисним для підготовки студентів-стоматологів 4 курсу та для лікарів-інтернів стоматологічних факультетів закладів вищої освіти.

ISBN 978-617-519-130-9

©Буковинський державний медичний університет, 2024

© Т.О.Ілащук, О.П. Микитюк

## Зміст

ПЕРЕДМОВА.....	5
Актуальність захворювань нирок для лікаря-стоматолога.....	6
1. Гломерулонефрити. Гострий та хронічний гломерулонефрит. Нефротичний синдром. Поняття про хронічну хворобу нирок .....	10
2. Пієлонефрити. Сечокам'яна хвороба. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування. Роль стоматолога у профілактиці.....	23
3. Гостра ниркова недостатність. Хронічна ниркова недостатність. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування. Роль стоматолога у їх профілактиці.....	33
4. Цукровий діабет. Сучасна класифікація. Етіологія, патогенез, клініка. Національна програма «цукровий діабет».....	53
5. Принципи діагностики та лікування цукрового діабету I типу. Роль стоматолога в профілактиці та діагностиці. Особливості стоматологічної тактики.....	64
6. Цукровий діабет. Принципи діагностики та лікування цукрового діабету II типу. Роль стоматолога в профілактиці та діагностиці. Особливості стоматологічної тактики.....	71
7. Захворювання щитоподібної залози. Гіпертиреоз. Етіологія. Патогенез. Клініка, діагностика та принципи лікування.....	84
8. Захворювання щитоподібної залози. Гіпотиреоз. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування.....	97
9. Захворювання прищитоподібних залоз. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування.....	104
10. Захворювання наднирників. Етіологія. Патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування.....	113
11. Хвороби гіпофіза. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування.....	129
12. Залізодефіцитні анемії. Етіологія, патогенез. Клініка, діагностика, принципи лікування. Роль стоматолога у профілактиці. Патогномонічні симптоми в ротовій порожнині .....	137
13. Мегалобластні анемії. Етіологія, патогенез. Клініка, діагностика, принципи лікування. Роль стоматолога у профілактиці. Патогномонічні симптоми в ротовій порожнині.....	144
14. Гіпо-, апластичні та гемолітичні анемії. Етіологія, патогенез. Клініка, діагностика, принципи лікування. Роль стоматолога у профілактиці. Патогномонічні симптоми в ротовій порожнині.....	149
15. Гематоонкологічні хвороби. Сучасні погляди на етіологію та патогенез. Класифікація ВООЗ. Загальні принципи лікування. Роль стоматолога в діагностиці, лікуванні проявів та ускладнень терапії гематоонкологічних хвороб.....	158
16. Гострі та хронічні мієлоїдні, лімфоїдні лейкемії та лімфоми. Етіологія, патогенез. Перебіг. Основні синдроми. Діагностика та принципи лікування. Патогномонічні симптоми в ротовій порожнині.....	161

17. Агранулоцитоз. Етіологія. Патогенез. Клініка, діагностика та принципи лікування. Роль стоматолога у профілактиці.....	193
18. Тромбоцитопенії та тромбоцитопатії. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування. Особливості надання стоматологічної допомоги хворим із патологією первинного гемостазу.....	197
19. Гемофілії А, В,С. Хвороба Віллебранда. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування. Тактика стоматолога при втручаннях у ротовій порожнині у хворих на гемофілію.....	206
20. Геморагічний васкуліт (хвороба Шенляйн-Геноха). Вазопатії. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування. Профілактика і особливості зупинки кровотеч при васкулітах та вазопатіях у стоматологічній практиці.....	217
21. Анафілактичний шок, кропив'янка, ангіоневротичний набряк.....	229
22. Вторинні імунодефіцити. Стоматологічні аспекти хвороб імунної системи.....	237
Список літератури.....	259

## ПЕРЕДМОВА

Основний етап підготовки майбутнього фахівця у вищому навчальному медичному закладі – клінічний. Його наслідком повинно стати оволодіння майбутнім лікарем основ пізнання сутності захворювань, методів їх діагностики, профілактики і лікування.

Організм людини – єдина цілісна структура, у якій патологічний процес певної ділянки чи системи може викликати іноді вельми віддалені у часі і просторі наслідки. Майбутньому фахівцю-стоматологу слід пам'ятати, що значна частка змін у ротовій порожнині має під собою соматичне підґрунтя, тому успішна їх діагностика і лікування передбачає злагоджену співпрацю з лікарями загального профілю. Розуміння основних етіопатогенетичних аспектів розвитку соматичної патології; вміння «розшифрувати» діагноз та його складові – стадію, ступінь, варіанти, ускладнення; знання основ діагностики і принципів лікування захворювань внутрішніх органів, розуміння основних механізмів впливу на організм ряду лікарських засобів. вміння надати невідкладну допомогу є невід'ємною складовою освіти студентів стоматологічних факультетів.

При підготовці посібника використано рекомендації Європейських груп із догляду за ротовою порожниною за соматичної патології, а також окремих українських і зарубіжних фахівців.

Автори вважають, що цей посібник буде корисним для студентів-стоматологів 4 року навчання, лікарів-інтернів.

## *Актуальність захворювань нирок для лікаря-стоматолога*

Хвороби нирок являють собою численну і різноманітну як за клінічними, так і за морфологічними проявами групу хвороб. Вони займають четверте місце в захворюваності населення після травматизму, серцево-судинної та пухлинної патології. У Сполучених штатах Америки, станом на 2021 рік, нефрологічні захворювання виявлено у понад 20 млн пацієнтів, найчастіше вони є наслідком широко поширених артеріальної гіпертензії та цукрового діабету. В Україні станом на 2020 рік налічували майже півмільйона пацієнтів із діагностованим ураженням нирок.

Нирки мають багато життєво важливих функцій, які умовно поділяють на екскреторно-регуляторну (підтримка кислотно-лужного і рідинно-електролітного балансу організму, кліренс продуктів метаболізму, в тому числі сечовини, креатиніну і сечової кислоти, а також ксенобіотиків) та метаболічну, ендокринну функцію: вони секретують ренін, відповідають за утворення активної форми вітаміну D і еритропоетину. Ці гормони важливі для підтримки артеріального тиску, метаболізму кальцію і синтезу еритроцитів, відповідно. Також, у нирках відбувається деактивація ряду пептидних регуляторних факторів: інсуліну, глюкагону, паратгормону, пролактину, антидіуретичного і соматотропного гормонів, гастрину, вазоактивного інтестинального пептиду. Очевидно, що їх захворювання супроводжується з часом багатьма проявами на організмовому рівні.

Саме тому,

1. Зростаюча кількість пацієнтів із означеною патологією потребуватиме лікування проблем у ротовій порожнині, і до 90% цих хворих мають ознаки ураження тканин ротової порожнини.

2. Лікувально-профілактичні заходи в ротовій порожнині мусять бути адаптованими до специфічних умов організму хворих із захворюваннями нирок: гіпертензія, анемія, схильність до кровотеч, особливості фармакокінетики препаратів на фоні зниження клубочкової фільтрації та необхідність коригування дозувань; непереносимість ряду ліків; вища схильність до інфекційних ускладнень, яка може бути асоційована із власне захворюванням, так і з лікуванням.

3. Велика кількість ліків, які застосовують у стоматології, активно виводиться через нирки (нестероїдні протизапальні препарати, антибіотики тощо). Також, застосування ряду препаратів для лікування захворювань нирок призводить до змін тканин ротової порожнини. Особливо вразливим контингентом є пацієнти, які перебувають на гемодіалізі або перенесли трансплантацію нирок.

4. Ротова порожнина є місцем, що містить найрізноманітнішу мікробну флору організму. Захворювання ротової порожнини (парадонтоз, хронічний періодонтит, хронічні периапікальні абсцеси), недостатня її гігієна, різноманітні стани (вагітність, прийом ряду медикаментів), що супроводжуються зміною складу й імунологічної активності слини, можуть формувати хронічні вогнища інфекції з подальною гематогенною дисемінацією

в організмі. Останні слугуватимуть фактором ураження серцево-судинної та видільної системи, зокрема, причиною розвитку гломерулонефриту.

5. Сучасні (після 2020 р.) закордонні дослідження підтверджують, що провокуючим фактором для розвитку гломерулонефритів у 12% популяції стала наявність власне проблем у ротовій порожнині. Існують випадки провокації гематогенно індукованих форм абсцедуючих пієлонефритів при наявності нелікованих запальних уражень тканин ротової порожнини.

Саме тому лікар-стоматолог повинен бути знайомим зі структурою нефрологічного діагнозу, розуміти природу та клінічні особливості нозологій, зазначених у ньому, а також знати і розуміти особливості їх стадій, варіантів перебігу тощо; орієнтуватися в протоколах лікування нефрологічної патології, розуміючи потенційний перелік препаратів, які може вживати його пацієнт, знати основні терапевтичні та побічні властивості засобів, які призначаються хворим із захворюваннями нирок та дапувати свою тактику залежно від соматичного стану хворого.

**Сучасна класифікація хвороб нирок** складається з класів (нумеруються римськими цифрами I-VIII), рубрик, позначених арабськими цифрами (1-10) і підрубрик, позначених малими літерами кирилиці (а-к) та кодується за міжнародною статистичною класифікацією хвороб МКХ-10.

### ***I. Гостра хвороба нирок***

1. Швидкопрогресуючий гломерулонефрит: первинний (N01); вторинний, (зазначається, чим обумовлений).
2. Гострий гломерулонефрит (N00)
3. Гострий тубулоінтерстиційний нефрит (N10):
  - а) неінфекційний; б) інфекційний в т.ч. гострий пієлонефрит
4. Тромботична мікроангіопатія – типовий і атиповий гемолітико-уремічний синдром, тромбоцитопенічна пурпура;
5. Гостре пошкодження нирок (N17):
  - Гепаторенальний синдром (K.76.7)
  - Кардіоренальний синдром (I42.8)

### ***II. Гострі інфекції сечовивідної системи***

1. Гострі інфекції неуточної локалізації (N39.0)
2. Гострий цистит (N30.0)
3. Гострий уретрит (N34.1)
4. Гостра катетер-асоційована інфекція

### ***III. Хронічна хвороба нирок***

1. Хронічний гломерулонефрит первинний (N03).
2. Хронічний гломерулонефрит вторинний (N08) (зазначають, чим зумовлений):
3. Хронічна хвороба нирок, обумовлена
  - а) цукровим діабетом (N08.3†E11.2; E10.2, E14); б) гіпертонічною хворобою (I12.9); в) первинним або вторинним амілоїдозом (E85.3, E85.8); г) вірусами гепатиту В або С, ВІЛ, мікобактеріями туберкульозу; (N08.0); д) неопластичними процесами (N08.1); е) ГРС-ХХН; ж) кардіоренальним синдромом 2 типу; з) іншими причинами (N08.8)



4. *Спадкові та вроджені нефропатії*

5. *Дисплазія нирок*

6. *Хронічний тубулоінтерстиційний нефрит: неінфекційний (N14-N14.2), спричинений лікарськими засобами та важкими металами (N14.3); інфекційний, у т.ч. пієлонефрит (N11); неуточнений (N11.9).*

#### ***IV. Хронічні інфекції сечовивідної системи***

1. Хронічний уретрит

2. Хронічний цистит (N30.1-2)

3. Хронічна катетер-асоційована інфекція сечовивідної системи

#### ***V. Гіпертензивні розлади у вагітних, роділь або породіль***

***VII. Сечокам'яна хвороба (N20).*** 1. Камінь або камені з локалізацією в:

а) паренхімі нирок (N20.0); б) чашечках, мисці (N20.0); в) сечоводі (N20.1)

г) сечовому міхурі (N21.1); д) уретрі (N21.1); є) коралоподібний камінь (N20.0)

#### ***VIII. Некласифіковані зміни***

1. Бактеріурія безсимптомна (R82.7)

2. Протеїнурія безсимптомна (R80), ортостатична (N39.2)

3. Лейкоцитурія (R82)

4. Еритроцитурія (R31), гемоглобінурія (R82.3), рецидивуюча або стійка гематурія (N02)

5. Кристалурія уратна (E79.0), фосфатна, оксалатна, змішана (R82.6)

6. Набуті кісти нирок (N28.1)

### **Поняття про хронічну хворобу нирок.**

Ще у 2002 році група експертів National Kidney Foundation—Національного ниркового фонду США запропонувала концепцію хронічної хвороби нирок (ХНН) (Chronic Kidney Disease, CKD). В Україні це поняття набуло широкого визнання та впровадження у клінічну практику суттєво пізніше, з 2015 року.

Під загальною назвою – хронічна хвороба нирок, ХХН - об'єднали різноманітні нозологічні форми, за яких існує висока ймовірність прогресування хронічного патологічного процесу в нирках з подальшим розвитком хронічної ниркової недостатності (ХНН), коли виникає потреба застосовувати позаниркові методи очищення крові: перитонеальний діаліз, гемодіаліз або трансплантацію нирки.

У близько четвертини хворих, які поступали в стаціонар для проведення діалітичних методів лікування, діагноз ниркового захворювання встановлювався вперше, і така статистика була притаманна навіть розвинутим країнам світу. На останніх стадіях ХХН визначити, що спричинило такий стан, практично неможливо, і це вже не має прикладного значення. Хворому може допомогти тільки ниркова замісна терапія. Також, бувають випадки, коли у пацієнта наявні клінічні або лабораторні ознаки захворювання нирок упродовж 3 місяців і більше, але з різних причин установити точний діагноз не вдається.

Задля вибору оптимальних методів діагностики і лікування ниркових хвороб для лікарів усіх країн світу групами експертів створюються спільні практичні клінічні рекомендації – Best Practice Guidelines. Використання їх

уніфікує підходи до діагностики і лікування, зменшує відмінності в рівні й якості надання медичної допомоги, дає значний економічний ефект, дозволяючи лікарям спілкуватись «однією професійною мовою».

**Хронічна хвороба нирок** – це захворювання, яке характеризується тривалими (не менше 3 місяців) структурними та/або функціональними нирковими змінами за даними клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних досліджень, які водночас дають підставу для виключення гострого характеру патологічного процесу в нирках.

Критеріями визначення ХХН є:

- 1) ураження нирок тривалістю більше 3 місяців, проявами якого є структурні або функціональні порушення органа з наявністю/відсутністю зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Ураження маніфестує патоморфологічними змінами ниркової тканини або змінами в крові чи сечі;
- 2) ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> тривалістю 3 місяці й більше за відсутності інших ознак ураження нирок.

ШКФ підраховують за формулою Кокрофта–Гоулта:

$$\text{ШКФ} = [(140 - \text{вік [роки]} ) \times \text{масу тіла (кг)}] / [\text{концентрацію в крові креатиніну (мкмоль/л)}].$$
 У жінок отриману величину множать на 1,05; у чоловіків – на 1,23.

*У перебігу ХХН розрізняють п'ять стадій:*

- ХХН I: ураження нирок з нормальною або збільшеною ШКФ (90 мл/хв/);
- ХХН II: ураження нирок із ХНН з помірним зниженням ШКФ (60-89 мл/хв);
- ХХН III: ураження нирок із ХНН з середнім ступенем зниження ШКФ (30-59 мл/хв);
- ХХН IV: ураження нирок з ХНН зі значним ступенем зниження ШКФ (15-29 мл/хв);
- ХХН V: ураження нирок з термінальною ХНН (< 15 мл/хв).

*Кожна стадія передбачає виконання конкретних дій:*

- I – діагностика та лікування основного захворювання;
- II – діагностика та лікування основного захворювання, оцінка швидкості прогресування ХХН і застосування препаратів для сповільнення її темпів;
- III – діагностика та лікування ускладнень, застосування препаратів для сповільнення темпів прогресування ХХН;
- IV – діагностика та лікування ускладнень, підготовка до ниркової замісної терапії;
- V – Ниркова замісна терапія і лікування ускладнень.

Стадії II–V відповідають визначенню хронічної ниркової недостатності (ХНН) (зниження ШКФ 60 і менше мл/хв). Стадія V відповідає термінальній ХНН (уремія).

ХХН може бути як самостійним діагнозом, так і узагальнюючим терміном.

У разі первинного хронічного ураження нирок у діагнозі вказують стадію хронічної хвороби нирок - ХХН, її нозологічну основу (клінічну або морфологічну), наявність нефротичного чи нефритичного синдрому, артеріальної гіпертензії, анемії, ускладнень і супутніх захворювань. Ці синдроми визначають швидкість прогресування хвороби, якість і тривалість життя пацієнта; їх уточнення необхідне для своєчасного корегування відповідних показників (кількості білка у сечі, артеріального тиску, рівня гемоглобіну тощо).

Приклад формулювання діагнозу: «ХХН II стадії: гломерулонефрит, нефротичний синдром, артеріальна гіпертензія».

Якщо має місце вторинне хронічне ураження нирок, спочатку вказують нозологічну основу виникнення ХХН, далі – стадія ХХН і найменування хвороби нирок з морфологічним уточненням, якщо воно є: «системний червоний вівчак, ХХН V стадії: люпус-нефрит, VI клас (прогресуючий склерозуючий люпус-нефрит з вираженою тубулярною атрофією, інтерстиціальним фіброзом та артеріолосклерозом), артеріальна гіпертензія».

### **Гломерулонефрити. Гострий та хронічний гломерулонефрит. Нефротичний синдром.**

**Гломерулонефрит** – *набуває імунотоксичне, асептичне, двобічне ураження клубочків нирок із втягненням в патологічний процес інтерстицію і канальців.*

Гломерулонефрит посідає чільне місце серед набутих нефропатій, супроводжується порушенням практично всіх видів обміну речовин, змінами з боку багатьох органів і систем, часто призводить до розвитку гострої і хронічної ниркової недостатності, що є причиною ранньої інвалідизації.

**Гострий гломерулонефрит (ГГ)** - *гетерогенна група імунотоксичних захворювань переважно клубочкового апарату нирок з різною клініко-морфологічною картиною, перебігом та наслідками (найчастіша причина формування нефротичного синдрому) тривалістю менше 12 тижнів. Простішими словами, це гостре двобічне дифузне імунотоксичне захворювання нирок з переважним ураженням клубочків.*

#### *Клінічні критерії діагностики ГГ:*

1. Виникнення через 1–3 тиж після перенесеної бактеріальної (у тому числі стрептококової), вірусної (у тому числі віруси гепатиту В і С), мікст-інфекції; вакцинації; введення білкових препаратів; масивної сенсibiliзації; переохолодження.
2. набряки під очима, на ногах.
3. Червона сеча («м'ясні помий»).

4. Підвищення температури тіла.
5. Біль у попереку.
6. Головний біль.
7. Підвищення АТ >140/90 мм рт. ст.

*Лабораторно-морфологічні критерії діагностики:*

1. Рання поява протеїнурії і гематурії; циліндрурія, можлива бактеріальна лейкоцитурія.
2. Підвищення ШОЕ, поява СРБ.
3. Гіпоальбумінемія, диспротеїнемія.
4. Незначна або помірна азотемія.
5. Підвищення титрів антистрептококових антитіл.
6. Можлива гіперкоагуляція крові.
7. Зменшення СЗ-фракції комплементу.
8. Морфологічні ознаки дифузного проліферативного або мезангіопроліферативного ГГ.

В *етиології* гломерулонефриту важлива роль належить  $\beta$ -гемолітичному стрептококу групи А, стафілококам, вірусам грипу, кору, гепатиту В. Показано, що іноді причиною розвитку гломерулонефриту може ставати носійство грибкових штамів в організмі людини. Захворювання, як правило, виникає через 10-20 днів після перенесеної інфекції, однак вказані строки можуть коливатися.

В основі *патогенезу* на сучасному етапі виділяють два основні механізми, які обумовлюють пошкодження клубочків: автоімунний (в організмі виробляються специфічні антитіла до базальної мембрани капілярів клубочків) та імунокомплексний (виробляються і циркулюють у крові комплекси антиген-антитіло + комплемент, які пошкоджують мембрани капілярів клубочків).

Проти частинок мікроорганізмів, чужорідного білка, хімічних речовин, тобто проти антигенів, імунною системою виробляються антитіла. Паралельно, під впливом різних факторів (токсини, біологічно активні речовини, віруси) із ниркової тканини можуть звільнитися специфічні ниркові антигени. З'єднавшись з антитілами, утворені імунні комплекси в результаті неспроможності імунітету не виводяться з організму, а осідають на базальній мембрані клубочків, що й спричинює там виникнення запального процесу. При реакції антиген - антитіло активується система зсідання крові, і в клубочкових капілярах утворюються мікротромби. Через це порушується мікроциркуляція і з'являються розриви капілярів.

При ГГ імунні комплекси швидко утворюються, через 1-2 місяці виводяться з організму - і запальний процес припиняється. У хворих, в яких імунні комплекси утворюються повільно, а виведення їх недостатнє, запальний процес затягується. Іноді (у 5-10 % випадків) антитіла виробляються до базальної мембрани, і тоді виникає автоімунний гломерулонефрит, який характеризується злоякісним і хронічним перебігом.

З неімунних чинників у патогенезі ГГ велике значення надають порушенням гемостазу і фібринолізу - гіперкоагуляції, підвищенню

внутрішньосудинного зсідання крові, випаданню фібрину і продуктів його розпаду в клубочкових капілярах, а також підвищенню в крові концентрації кінінів, серотоніну, гістаміну, реніну, простагландинів тощо.

### ***Класифікація гострого гломерулонефриту:***

*Перебіг ГГ може бути:*

- рецидивуючим;
- торпідним (з повільним прогресуванням процесу);
- прогресуючим (з розвитком хронічної ниркової недостатності протягом 2 - 5 років).

*За функціональним станом нирок:*

- без порушення функції;
- з порушенням функції нирок різного ступеня.

За умови проведення морфологічної верифікації ураження, діагноз обов'язково доповнюється морфологічною формою захворювання. (встановлюється за допомогою біопсії, на світлооптичному або електронно-мікроскопічному рівні, методом імунофлюоресценції та при використанні спеціальних методик забарвлення препарату)

*Морфологічні форми ГГ:*

1. Постінфекційний ГГ
2. Швидкопрогресуючий півмісяцевий (крещент) ГГ
3. IgA – нефропатія (хвороба Берже)
4. Мембранопроліферативний ГГ
5. Синдром Гудпасчера (синдром базальних мембран)
6. Нефрит з мінімальними змінами (лупус-нефрит).

Постінфекційний нефрит характеризується присутністю нейтрофілів, профілерацією клітин ендотелію і мезангію клубочків, і відкладанням депозитів імунних комплексів вздовж базальних мембран. Швидкопрогресуючий півмісяцевий (крещент) ГГ є агресивною формою хвороби і характеризується проліферацією парієтального епітелію, інфільтрацією макрофагами з утворенням у баумановському просторі місяцеподібних депозитів та зон некрозу. Нефрит з мінімальними змінами – форма, при якій практично відсутні зміни у препараті біоптату нирки. Мембранопроліферативний ГГ є наслідком збільшення кількості клітин мезангію та депозитів імунних комплексів. Якщо імуногістохімічно визначають в нирці депозити IgA, то це IgA-асоційований гломерулонефрит - хвороба Берже. Імуноглобуліни G до компонентів базальних мембран клубочків виявляють при синдромі Гудпасчера, при ньому паралельно вражаються і легені.

*Клінічні варіанти перебігу:*

- сечовий - відсутність екстраренальних проявів; в сечі – незначна протеїнурія, гематурія, циліндрурія
- нефротичний - виражені набряки; протеїнурія більше 3 г/добу, гіпопротеїнемія, гіперхолестеринемія.
- з нефритичним синдромом: помірна протеїнурія, гематурія, циліндрурія; артеріальна гіпертензія; набряки.
- змішаний варіант

Наявність еритроцитурії  $5 \times 10^3$  в 1 мл сечі і більше при будь-якому клінічному варіанті позначається як наявність гематуричного компоненту.

### ***Клінічна картина ГГ.***

#### *Скарги:*

1. Екстраренальні: набряки, кволість, нездужання, зниження апетиту, нудота, підвищення температури тіла, головний біль, біль в животі;
2. ренальні: симетричний біль у попереку, зменшення кількості сечі, зміна її властивостей.

*Анамнез:* Уточнюють дані щодо захворювань стрептококової природи, перенесених 2-3 тижні тому, вірусних інфекцій, чинників неінфекційної природи: переохолодження, вакцинації, вживання ліків, надмірне перебування на сонці, травма попереку, укуси комах; стоматологічні захворювання чи маніпуляції.

*Дані об'єктивного обстеження:* блідість шкірних покривів; ниркові набряки різної вираженості (виникають зранку, на обличчі, теплі на дотик, м'які, шкіра блідого кольору); підвищення температури тіла; артеріальна гіпертензія (підвищення систолічного і особливо діастолічного тиску крові, рефрактерного до гіпотензивної терапії), зміна кольору сечі.

Найчастіше зустрічається нефритичний синдром. Набряки обмежені, з'являються вранці, переважно на обличчі, під вечір зменшуються або зникають. Підвищується артеріальний тиск. Деяко зменшується добовий діурез. У загальному аналізі сечі - мікро- або мікрогематурія, помірна протеїнурія (до 3 г/л).

Нефротичний синдром — це особливий симптомокомплекс, для якого характерними є значні набряки, виражені порушення білкового, ліпідного та водно-електролітного обміну.

Даний патологічний стан характеризується набряком тканин, викликаним виходом рідини з капілярів внаслідок гіперпроникності капілярів нирок. Нефротичний синдром може бути повним (при наявності всіх перерахованих вище ознак) і неповним (при відсутності набряків).

Хворі мляві, у них проявляється анорексія, буває блювання, задишка. Вони відмічають приріст маси тіла. Внаслідок гіпергідратації. у хворих відмічається інспіраторна задишка при фізичних навантаженнях. При тривалому існуванні захворювання, приєднуються ознаки анемії. Вираженою є олігурія. Окрім зменшення добової кількості сечі (іноді менше 300-500 мл на добу), змінюються і її властивості: сеча стає каламутною за рахунок збільшення вмісту білка, жирів, активізації бактеріальної флори у нижніх сечовидільних шляхах. При фізикальному обстеженні виявляють поширені периферичні і внутрішні набряки (рис.1).

Набряки максимально виражені вранці, на обличчі хворого, особливо периорбітально (навколо очей). на щоках і лобі, формуючи так зване «нефротичне обличчя (facies nephrotica); при пальпації вони теплі, мають м'яку консистенцію. Шкіра стає блідою, перламутровою, іноді при тривалому існуванні набряків - із трофічними змінами. По мірі прогресування захворювання рідина накопичується в усіх природних порожнинах організму -

плевральній, перикардіальній, черевній (гідроторакс, гідроперикард, асцит) – аж до розвитку анасарки (генералізований набряк усього тіла). Артеріальний тиск утримується в межах нормальних значень.

Стоматологу! При **обстеженні** хворих з ГГ найхарактернішими ознаками є різка блідість і набряклість обличчя, сухість червоної облямівки губ, різкий щільний набряк слизової оболонки губ, щік, язика, ясен. На бічних поверхнях язика та слизової щік в області жувальних і фронтальних зубів є їх відбитки (рис.2). Ці симптоми - складова частина набрякового синдрому.

Кількість білка у сечі більша, ніж при нефритичному синдромі, але не перевищує 15 г/л. У крові збільшена ШОЕ, виявляють помірну холестеринемію, гіпопротеїнемію із зниженням альбумінів і підвищенням фракції гамма-глобулінів.

Ізольованому сечовому синдрому властива незначна протеїнурія та мікрогематурія, інших явних симптомів немає.

Клінічні ознаки при ГГ утримуються від 2 до 4 тижнів, після чого зникають і залишаються тільки зміни в сечі. Загальна тривалість хвороби - близько 3 міс, проте нефротична і змішана форми можуть тривати набагато довше. Як правило, захворювання завершується одужанням, але в 5-10 % випадків гострий гломерулонефрит переходить у хронічний.

**Дані додаткових методів обстеження:**

-*Загальний аналіз сечі (ЗАС): сечовий синдром:* олігурія, виражена протеїнурія, гематурія, циліндрурія.

Циліндри – білкові конгломерати, які виробляються з клітин і клітинного детриту при зміні фізико-хімічних властивостей сечі. Вони формуються в ниркових каналцях і набувають їх форму. Для ГН типовими знахідками у сечі є циліндри *гіалінові* (включають фільтрований білок), *зернисті* (є результатом руйнування різних клітин), *восковидні* (комбінація перших двох типів), *еритроцитарні* (при гематурії)

- *Критерії проб Нечипоренка, Амбюрже і Аддіса-Каковського* - переважання еритроцитів над лейкоцитами.

- *загальний аналіз крові:* можливий лейкоцитоз із зсувом формули вліво; зменшення вмісту гемоглобіну, еритроцитів;

- *біохімічний аналіз крові:* гіпопротеїнемія, диспротеїнемія, азотемія (зростання вмісту сечовини і креатиніну), гіперліпідемія, підвищення рівнів хлору і калію; важливим є дослідження швидкості клуб очкової фільтрації.

- *імунологічне дослідження крові:* диспротеїнемія, гіпергамаглобулінемія, збільшення кількості циркулюючих імунних комплексів;

- *серологічний аналіз крові:* Виявляють збільшення титру антитіл до стрептокока в крові (антистрептолізину-О, антистрептокінази, антигіалуронідази);

- *офтальмоскопія* – набряк сітківки ока;

- *дослідження клубочкової фільтрації* виявляє її зниження;

- *ультразвукове дослідження нирок*: – збільшення нирок у розмірах, порушення кортикомедулярної диференціації; а також, оцінка наявності асцити та плевриту.

- у сумнівних чи важких випадках рекомендують проведення *біопсії нирок* із наступним морфологічним дослідженням.

ГГ може *ускладнюватися*: енцефалопатією (нирковою еклампсією), гострою серцево-судинною (переважно за лівошлуночковим типом) та гострою нирковою недостатністю.

Наслідками гострого гломерулонефриту можуть бути:

- 1) видужання (до 1 року);
- 2) видужання з дефектами (після 1 року протягом кількох місяців спостерігається незначний сечовий синдром);
- 3) перехід у вторинно-хронічний гломерулонефрит.

*Лікування* здійснюється в умовах стаціонару тривалий час. Майже на 1,5 міс (до нормалізації екстраренальних проявів, аналізів сечі і крові) призначають постільний режим. Слід забезпечити добрий догляд, хворі повинні дотримуватися гігієни тіла і ротової порожнини.

Підґрунтям ефективного лікування при ГГ є дієта. Суть її полягає у обмеженні солі, білків. Найчастіші складові харчування – рис, картопля, овочі, каші. Допускається хліб (безсольовий), ягоди, фрукти, горіхи, мед. Із тваринних білків у перші дні можна призначати коров'яче молоко і курячі яйця. Пізніше додають сир, кефір. З другого тижня хвороби до раціону вводять варені м'ясо і рибу. При вираженій протеїнурії кількість білків у дієті не обмежують. З їжі вилучають продукти, які алергізують і мають екстрактивні речовини (бульйон, смажене м'ясо, ковбаси, консерви). В гострій період призначають дієту без солі. Коли набряки зникають і артеріальний тиск досягає цільових значень 130/80 мм.рт.ст, додають по 1-2 г солі, через тиждень - 2-3 г, і далі 3-5 г на добу. Одночасно, за достатнього діурезу, їжа збагачується на калій (печена картопля, ізюм, урюк, курага, чорнослив).

Потрібно стежити за кількістю прийнятої рідини. Добова її кількість у гострому періоді хвороби повинна дорівнювати вчорашньому діурезу плюс 300—500 мл.

*Етіотропна терапія* включає лікування стрептококової інфекції засобами із низькою нефротоксичністю. Застосовують антибіотики пеніцилінового ряду (біцилін, бензатин бензинпеніцилін, оксацилін по 70-150 тис ОД/кг/добу, ампіцилін по 50-100 тис ОД/кг/добу: добові дози для дорослого – 2-3 млн.од/добу); захищені пеніциліни – амоксицилін 1 г/добу, і макроліди (кларитроміцин); тривалість лікування зазвичай складає не менше 10 діб.

*Патогенетична терапія* спрямована на пригнічення автоімунних реакцій та корекцію порушень коагуляції.

*Базова терапія* – спрямована на пригнічення запальних та автоімунних реакцій – передбачає використання кортикостероїдів (преднізолон 1 мг/кг/добу на 1,5-2 міс або еквівалентні дози інших препаратів). Розподіляти добову дозу слід так, щоб максимум припадав на ранок, менша доза - на обідній час і найменшу частину вживають увечері. У разі значної активності ХГ можна



застосовувати вищі дози і навіть пульс-терапію (1000 мг метилпреднізолону внутрішньовенно щодня протягом 3 днів).

Якщо нефротичний синдром є стійким, і починає знижуватися швидкість клубочкової фільтрації - додають цитостатики (циклофосфамід 1 мг/кг/добу – 2-6 місяців, лейкеран (хлорбутин), циклоспорин (сандіmun), мікофенолату мофетил), і навіть іноді застосовують біотерапію (ритуксимаб – моноклональне антитіло, яке націлене на CD20<sup>+</sup> В-лімфоцити, що відіграють роль у формуванні імунних комплексів, які пошкоджують гломерули.).

Мембраностабілізуюча терапія показана хворим на ГГ з мінімальною та незначною протеїнурією. Застосовується хлорохін (0,25 г двічі на добу) або гідроксихлорохін (0,4 г/добу протягом 6 міс, після чого ще 6 міс — у половинній дозі).

Попри суперечливість у рекомендаціях доказової медицини, до складу терапевтичних комплексів включають мембранопротектори (вітамін Е по 3-5 мг/кг/добу) антиоксиданти, метаболічну терапію.

*Антикоагулянтна та тромбоцитарна терапія:*

Гепарин вводять у дозі 15–20 тис. ОД п/ш 2–4 рази на добу впродовж як мінімум 3 тиж під контролем показників коагулограми. Нині часто використовуються низькомолекулярні гепарини підшкірно, наприклад, еноксапарин кожні 12 год із розрахунку 0,1 мг/10 кг маси тіла; надропарин, ревіпарин тощо. У кінці курсу гепаринотерапії зі зниженням дози препарату додають антикоагулянти непрямої дії.

Антиагреганти, які пригнічують адгезію тромбоцитів між собою та до судинної стінки, мають позитивну вазоактивну дію, сприяють поліпшенню мікроциркуляції, стимулюють утворення простагліцину. Клінічним еквівалентом їхньої дії є антипротеїнуричний та антигематуричний ефекти в результаті покращення ниркової гемодинаміки. Застосовують пентоксифілін, клопідогрель, дипіридамол. Тривалість лікування при наявності порушення гемостазу може складати від 4 тижнів до півроку.

*Симптоматична терапія* спрямована на усунення проявів захворювання. При *олігурії і набряках* застосовують діуретики: можливо використовувати всі групи сечогінних препаратів (лазикс - 1-5 мг/кг/добу, гіпотіазид - 1-2 мг/кг/добу, етакринова кислота по 2,5 мг/кг/добу, альдактон по 5-10 мг/кг/добу та інші), однак при значному набряковому синдромі перевага надається інфузійній терапії. Застосовуються розчини реосорбілакту, реополіглюкіна, реоглюмана (10-15 мл/кг), декстрану (10-40 мл/кг), 10-20-50% розчин альбуміну 0,5-1 мг/кг, в кінці доведено вводиться лазикс. При тривалих набряках призначаються петльові діуретики в переривчастому режимі (через 1-3 дні). При вичерпаних можливостях діуретичної терапії можливе застосування ультрафільтрації.

Використання фітопрепаратів з сечогінним ефектом, як правило, малоефективне, але може бути альтернативою в лікуванні резистентних набряків.

При застосуванні сечогінних препаратів слід пам'ятати, що підбір дози і шляху введення проводиться індивідуально в залежності від стану пацієнта; бажано, щоб максимум дії препарату не припадав на ніч;

При *артеріальній гіпертензії* показані антигіпертензивні засоби, які впливають на активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (*інгібітори АПФ* – каптоприл, еналаприл, лізиноприл, раміприл; а при підвищенні креатиніну в крові – фозіноприл або моексиприл; *блокатори рецепторів ангіотензину* – лозартан, вальсартан, кандесартан).

**Профілактика** ГГ полягає у запобіганні стрептококовим захворюванням і їх правильному лікуванні. Обов'язковою є санація хронічних вогнищ інфекції. Дітям, які перенесли скарлатину, ангіну, ГРВІ, через 2-3 тижні після видужання потрібно робити контрольні аналізи сечі. Якщо потрібна тонзилектомія, її роблять після затихання запального процесу у нирках (не раніше 3-6 міс від початку хвороби).

**Хронічний гломерулонефрит (ХГ)** - імунозапальне захворювання нирок з первинним переважним ураженням ниркових клубочків, а також із залученням до патологічного процесу інших структурних елементів ниркової тканини; з повільним, але неухильним прогресивним перебігом та розвитком хронічної ниркової недостатності.

**Поширеність.** Порівняно з гострою, хронічну форму захворювання діагностують у 2-4 рази частіше. Серед хворих частка працездатного населення значна: на вік 20-50 років припадає 80 - 90% хворих.

**Етіологія.** ХГ може бути наслідком ГГ (вторинно-хронічний) або первинно-хронічним, якщо немає жодних даних про перенесений у минулому гострий процес. У такому разі ранні стадії захворювання виявляють під час випадкового дослідження сечі. Для хвороби характерний тривалий перебіг (десятиліття), що закінчується розвитком ниркової недостатності.

Серед чинників, які зумовлюють хронізацію гломерулонефриту, мають значення наявність вогнищевої стрептокової та іншої інфекції – як джерела сенсibiliзації організму, що підтримують імунозапальний процес у нирках. Вагомими є повторні переохолодження, несприятливі умови праці і побуту. Вторинний хронічний гломерулонефрит може бути одним із проявів системних захворювань сполучної тканини (системного червоного вовчака, ревматоїдного артрити та інших захворювань), а також системного васкуліту, наприклад геморагічного.

**Патогенез.** Загально визнано, що в основі розвитку і прогресування ХГ є ті ж імунопатологічні та неімунні процеси, що і за ГГ. Обговорюється питання про можливу участь у генезі ХГ і третього механізму, клітинної ланки, тобто участь Т- і В-лімфоцитів.

**Патологічна анатомія.** На ранніх етапах макроскопічно нирки можуть бути мало змінені. Згодом спостерігають прогресивне зменшення їхніх розмірів і маси, ущільнення тканини. Поверхня нирки спочатку гладенька, потім стає дрібнозернистою, капсула, якщо процес зайшов далеко, знімається важко, кіркова речовина стоншується, межа між нею і мозковою речовиною стирається. У стромі нирок при ХГ розвиваються набряк, клітинна інфільтрація, склероз в мозковій речовині нирок. У кірковій речовині на місці загиблих нефронів з'являються вогнища склерозу, які з часом зливаються між собою й

утворюють великі рубцеві поля. У термінальній стадії ХГ розвивається вторинно-зморщена нирка.

**Класифікація ХГ:** на підставі даних морфологічного дослідження тканин нирки, одержаних шляхом пункційної біопсії, згідно з класифікацією ВООЗ та доповненнями, первинні ушкодження клубочків поділяють на такі форми:

- 1) нефрит з мінімальними змінами клубочків (так званий ліпоїдний нефроз);
- 2) мембранозний гломерулонефрит;
- 3) інтракапілярний проліферативний гломерулонефрит;
- 4) мезангіокапілярний (мембранозно-проліферативний) гломерулонефрит;
- 5) мезангіопрولیферативний гломерулонефрит;
- 6) фокально-сегментарний гломерулосклероз;
- 7) екстракапілярний гломерулонефрит з півмісяцями;
- 8) фібропластичний (склерозивний) гломерулонефрит.

*За клінічними ознаками виділяють такі форми:*

- Нефротична: набряковий синдром, виражена протеїнурія, гіпопротеїнемія, гіперхолестеринемія.
- Гематурична: гематурія, циліндрурія, протеїнурія до 1 г/л.
- Змішана: набряковий синдром; артеріальна гіпертензія; протеїнурія, гематурія, гіпопротеїнемія, гіперліпідемія.

*Активність процесу*

3. Період загострення;
4. період часткової ремісії;
5. період повної клініко-лабораторної ремісії.

*Функція нирок:*

6. Не порушена;
7. Порушена (хронічна ниркова недостатність)

*Мінімальні зміни клубочків* виявляють за допомогою електронної мікроскопії. Вони неспецифічні і характеризуються злиттям педикул подоцитів, що призводить до зникнення фільтрувальних проміжків між ними. Базальні мембрани не змінені. Під час імуно-флуоресцентного дослідження імуноглобулінів, комплементу і фібриногену в капілярах клубочків не виявляють. Клінічно мінімальні зміни в клубочках проявляються зазвичай у вигляді ідіопатичного нефритичного синдрому.

*Мембранозний гломерулонефрит* при світловій мікроскопії характеризується дифузним стовщенням, набуханням і розщепленням базальних мембран капілярів клубочків з відкладенням на їхньому зовнішньому боці депозитів, які складаються з імуноглобулінів G, рідше — A, M та фракції комплементу C3; проліферації мезангія не виявляють; розрізняють вогнищевий і дифузний мембранозний гломерулонефрит. Фіксація імунокомплексів на базальній мембрані є початком її ушкодження і підвищення проникності гломерулярного фільтра для білків плазми крові.

*Проліферативний інтракапілярний гломерулонефрит* характеризується вираженою проліферацією клітин ендотелію і мезангія при незначних змінах базальної мембрани клубочків.

*Мезангіокапілярний (мембранозно-проліферативний)* гломерулонефрит характеризується вираженою проліферацією клітин мезангія та матриксу, інфільтрацією моноцитами, внаслідок чого петлі капілярів стиснуті, їхні просвіти звужені і клубочки здаються поділеними на частки. При електронній мікроскопії виявляють відкладення електроннощільного матеріалу.

У разі *фокально-сегментарного гломерулосклерозу* склеротичні зміни відзначають тільки в частині клубочків — менше ніж у 80% (фокальний склероз), при цьому уражається не весь клубочок, а тільки якась його частина (сегментарний склероз).

*Проліферативний екстракапілярний гломерулонефрит* - з наявністю півмісяців, які формуються внаслідок проліферації клітин епітелію капсули клубочка і заповнення просвіту капсули. При цьому стискаються капілярні петлі клубочка, що призводить до порушення в них кровообігу. Водночас відзначають ексудативні явища і випадання фібрину в порожнину капсули клубочка. Екстракапілярний нефрит характеризується найбільш несприятливим перебігом.

*Фібропластичний (склерозивний) гломерулонефрит* - це фінал багатьох морфологічних типів гломерулонефриту, коли спостерігають запусніння клубочків і розвиток їх гіалінозу. У канальцях спостерігають різного ступеня вираженості дистрофічні та атрофічні зміни. За поширенням морфологічних змін виділяють дифузний і вогнищевий фібропластичний гломерулонефрит.

**Клінічна картина** ХГ характеризується різноманіттям проявів, що залежать від клінічної форми захворювання, перебігу і стану функції нирок. ХГ має хвилеподібний характер перебігу, коли періоди ремісії змінюються періодами загострення. При загостренні захворювання в більшості випадків клінічна картина ХГ нагадує таку при гострому: нефротичний синдром, артеріальна гіпертензія (якщо у фазі ремісії вони були відсутні), посилюється сечовий синдром. В інших випадках загострення проявляється лише наростанням протеїнурії, гематурії і циліндрурії. По мірі прогресування хвороби наростає порушення функції нирок. У період ремісії клінічні симптоми ХГ, як і його перебіг, залежать насамперед від клінічної форми захворювання.

При **стоматологічному обстеженні** за ХГ відзначають блідість шкіри обличчя, пастозність. Червона облямівка губ суха, жорсткувата. Іноді виявляють ангулярний хейліт. Блідість слизової оболонки в ротовій порожнині визначають у третини хворих, набряклість - у основної маси хворих, особливо в дитячому і молодому віці (82–90 %). Частою ознакою захворювання можна назвати катаральний гінгівіт (62,5% випадків), який характеризується набряком, ціанотичністю та кровоточивістю ясен, потовщенням ясенних сосочків.

Поширеність карієсу зубів при хронічному гломерулонефриті висока - до 97%. Характерний малосимптомний швидкий його перебіг, що можна пояснити як інтенсивною терапією (гормони, цитостатики), так і зниженням загальної реактивності організму.

При важких формах гломерулонефриту можливий важкий перебіг запально-дистрофічного процесу в пародонті з відкладенням надясенного і

підясенного зубного каменю. Характерними є згладженість ниткоподібних сосочків язика, афтозні ураження слизової оболонки, що часто трансформуються в виразково-некротичний процес, нерідко супроводжуються кандидозом.

**Діагностика** ХГ ґрунтується на: 1) стійких змінах сечі за типом сечового або нефротичного синдрому з еритроцитурією та циліндрурією; 2) результатах функціонального дослідження нирок – виявленні зниження клубочкової фільтрації та симетричному порушенні секреторно-екскреторної функції обох нирок, які однаково зменшуються в розмірах, про що свідчать дані радіонуклідної ренографії, УЗД, рентгенологічних досліджень; 3) визначення морфологічної форми за допомогою пункційної біопсії нирки. Установити діагноз допомагає наявність в анамнезі даних про перенесений гломерулонефрит або виявлення під час ретельного аналізу медичної документації минулих змін у сечі у зв'язку з гострими респіраторними, стоматологічними захворюваннями, ангіною, загостренням тонзиліту.

**Перебіг і ускладнення.** Загальним для всіх варіантів ХГ є неухильний прогресуючий перебіг із розвитком хронічної ниркової недостатності.

**Лікування** ХГ включає призначення дієти, режиму, застосування методів патогенетичного і симптоматичного впливу.

Режим хворих на ХГ поза фазою загострення, має бути щадним: хворі повинні уникати важкої фізичної праці, переохолодження, перегрівання, праці в гарячих і холодних цехах, на відкритому повітрі в холодну пору року, у нічну зміну. У фазі загострення ХГ та при всіх інтеркурентних захворюваннях показаний ліжковий режим.

За наявності варіанту з ізольованим сечовим синдромом у фазі ремісії рекомендують дієту без обмеження рідини, з нормальним вмістом білків, жирів, вуглеводів, багату на вітаміни, солі калію, з деяким обмеженням кухонної солі (до 10 г на добу). Хворі з нефритичним варіантом ХГ мають одержувати фізіологічну норму білка з додаванням кількості, що втрачається із сечею. Обмежують споживання кухонної солі (6-7 г на добу), жирів тваринного походження (до 1/3-1/2 добової кількості), а також легкозасвоюваних вуглеводів; їжа має включати білки, що містять незамінні амінокислоти, велику кількість вітамінів, калію, заліза, кобальту. Добова кількість спожитої рідини не повинна перевищувати величину добового діурезу більш як на 400-500 мл, а в разі великих набряків слід домагатися негативного водного балансу.

Загальною рекомендацією для всіх хворих на гломерулонефрит має бути відмова від паління. Збільшенню протеїнурії і розвитку гломерулосклерозу сприяє ожиріння, тому слід знижувати масу тіла до ідеальної.

Санація вогнищ хронічної інфекції у хворих на ХГ є обов'язковою і включає лікування інтеркурентних інфекцій, а також стоматологічне лікування (екстракція каріозних зубів, гінгівектомія тощо).

**Патогенетична терапія** при ХГ спрямована на досягнення імуносупресивного ефекту і включає в першу чергу, глюкокортикоїди. Перевагу надають преднізолону або метилпреднізолону (метипреду).

Преднізолон призначають у початковій добовій дозі 1 мг на 1 кг маси тіла, всередину. Після одержання вираженого терапевтичного ефекту і стійкого поліпшення лабораторних показників, насамперед зниження протеїнурії, що найчастіше досягається через 3-4 тиж. вживання глюкокортикостероїдів, їх дозу поступово знижують аж до цілковитої відміни препарату. Курс лікування - від 2 до 6 міс. Іноді підтримувальну дозу - 10-20 мг - вживають до півтора року.

У випадках стероїдорезистентності та стероїдозалежності, а також неможливості призначення великих доз глюкокортикоїдів призначають цитостатичні імуносупресанти: циклофосфамід у добовій дозі 2-3 мг на 1 кг маси тіла, азатіоприн по 1,5-3 мг на 1 кг або хлорбутин (лейкеран) по 0,2-0,3 мг на 1 кг маси тіла. На відміну від глюкокортикостероїдів, цитостатичні імуносупресанти можна успішно застосовувати навіть у хворих зі значною давністю захворювання, наявністю нефротичного синдрому, артеріальної гіпертензії та за початкових ознак хронічної ниркової недостатності. Лікування проводять під суворим контролем аналізів крові (рівні тромбоцитів, лейкоцитів, функціональні проби печінки) у стаціонарі і в разі ефективності продовжують його в амбулаторних умовах протягом 4-6 міс., використовуючи половинну добову дозу препарату. Для зменшення цитопенічного ефекту цитостатичних імуносупресантів їх варто поєднувати з преднізолоном.

Терапію ХН можуть проводити селективними імунодепресантами (циклоспорин А, мікофенолат-мофетил). Також для лікування хворих на хронічний гломерулонефрит застосовують препарати 4-амінохінолінового ряду (резохін, делагіл, хлорохін, плаквеніл), які за механізмом своєї дії близькі до імунодепресантів. В умовах стаціонару їх призначають у дозі 0,5-0,75 г на добу протягом 3-6 тиж., а потім у підтримувальних дозах (0,25 г) протягом кількох місяців або навіть років. Однак у разі тривалого їх застосування можливі побічні явища (посилення гематурії, диспепсичні явища, дерматит, порушення зору, депігментація волосся, пригнічення гемопоезу).

Застосування антикоагулянтів і дезагрегантів ґрунтується на важливій ролі внутрішньоклубочкової коагуляції в патогенезі гломерулонефриту. Гепарин (по 20000-30000 ОД на добу в/в або в/м за 2-4 рази), фраксипарин (підшкірно), дипіридамо́л (курантил, персантил) по 200-400 мг на добу всередину призначають хворим із нефритичним синдромом або із сечовим синдромом у фазі загострення. Як дезагреганти використовують також пентоксифілін (0,2-0,3 г на добу), тиклопідин (0,25 г 2 рази на добу). Дезагреганти призначають протягом 2-6 міс. і довше.

#### *Симптоматичне лікування:*

- Гіперліпідемія різко підвищує у хворих на ХГ ризик коронарного атеросклерозу, протеїнурії і ниркової недостатності. За нефритичного синдрому призначають статини: симвастатин, ловастатин, аторвастатин, розувастатин в індивідуально підібраних дозах терміном не менше 2 міс.

- Сечогінні засоби застосовують при значних набряках у хворих з нефритичним синдромом і/або недостатністю кровообігу. У хворих із нерізко вираженими, але тривалими набряками можна застосовувати рослинні сечогінні засоби: відвар бузини, волошки синьої, астрагалу, листя берези,

суниці, брусниці. Тіазидові похідні (гіпотіазид тощо) показані за наявності нефритичного синдрому, особливо в разі артеріальної гіпертензії. Широко застосовують фуросемід (лазикс), який призначають як усередину, так і парентерально.

- Раціональне лікування артеріальної гіпертензії — це значною мірою профілактика прогресування ХГ та запобігання розвитку тяжких ускладнень (інсульту, інфаркту міокарда тощо). У гіпертензивній стадії ХГ слід прагнути до нормалізації рівня АТ (цільові значення – менше 130/80 мм.рт.ст) під контролем самопочуття хворих. Як антигіпертензивну терапію застосовують інгібітори АПФ або рецепторів ангіотензину.

**Первинна профілактика** ХГ полягає насамперед у зміцненні і загартовуванні організму, підвищенні його опірності до інфекції. Заняття фізичною культурою, водні процедури підвищують стійкість організму до несприятливих умов зовнішнього середовища, зокрема до охолодження і впливу вологого холоду, до простудних захворювань. Вторинна профілактика ХГ має бути спрямована на запобігання рецидиву ГГ і переходу його в хронічну форму, а також на збереження протягом тривалого часу компенсації ниркових функцій і працездатності хворих.

Потрібна велика обережність при введенні вакцин і сироваток, тому що після щеплень можливий рецидив захворювання, особливо в осіб зі схильністю до алергійних реакцій.

**Нефротичний синдром** - це особливий симптомокомплекс, для якого характерними є значні набряки, виражені порушення білкового, ліпідного та водно-електролітного обміну.

Оскільки поняття "синдром" ще не є діагнозом, то кожен випадок нефротичного синдрому вимагає проведення ретельного пошуку можливих причин, верифікації морфологічного варіанту ураження нирок і встановлення морфологічного/клінічного діагнозу з подальшим обґрунтованим лікуванням.

### **Контрольні питання:**

1. Етіологія і патогенез гломерулонефритів.
2. Клінічна картина гломерулонефриту.
3. Ускладнення гломерулонефритів.
4. Методи лабораторних і інструментальних досліджень, що використовують для діагностики гломерулонефритів.
5. Загальні принципи лікування гломерулонефритів.
6. Первинна та вторинна профілактика, лікарсько-трудова експертиза при гломерулонефритах.
7. Основні прояви гломерулонефритів у ротовій порожнині та особливості стоматологічної тактики.
8. Поняття про нефротичний синдром.
9. Визначення, класифікація хронічної хвороби нирок.

## 2. ПІЕЛОНЕФРИТИ. СЕЧО-КАМ'ЯНА ХВОРОБА. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ. РОЛЬ СТОМАТОЛОГА У ПРОФІЛАКТИЦІ

*Піелонефрит* - неспецифічне бактеріальне захворювання нирок, що уражає паренхіму: переважно інтерстиціальну тканину, миску та чашечки.

Піелонефрит (ПН) - одне з найпоширеніших захворювань людини. За частотою він займає перше місце серед захворювань нирок. Частота ПН при верифікації діагнозу у спеціалізованих нефрологічних/ урологічних відділеннях коливається від 7,3 до 27,5 на 1000 населення.

ПН вважають гострим, якщо він триває до 3 місяців. Вторинні піелонефрити діагностуються урологами. Хронічний піелонефрит трактують як хронічний вторинний, вказуючи на причини вторинності та перебіг процесу (рецидив, ремісія). Під час встановлення діагнозу ГП стан функції нирок як правило, не порушений. У випадку розвитку хронічної ниркової недостатності при піелонефриті діагноз формулюють як "хронічне захворювання нирок".

**Етіологія і патогенез.** ПН спричинюється бактеріальною флорою (кишкова паличка, протей, ентерококи, стафілококи тощо). Рідше запалення спричиняють мікоплазми або грибки. Мікроорганізми потрапляють до нирки найчастіше ретроградно, через уретру. Іноді (у виснаженому організмі, за пригнічення імунітету, при септичних станах) вони поширюються гематогенно і дуже рідко - через лімфатичну систему. Затриманню і розвитку інфекції в нирках сприяють різні анатомічні аномалії сечової системи (подвоєння нирок, звуження сечівника - уретри, рефлюкси тощо), порушення мікроциркуляції у нирках при токсикозах, посилене формування конкрементів та ін.

**Морфологічні форми ПН:** серозний, гнійний та гострий піелонефрит з мезенхімальною реакцією.

*Серозний ПН* – крайове стояння лейкоцитів у капілярах, просочування строми серозним ексудатом з поодинокими лейкоцитами, венозним повнокрів'ям, численними крововиливами в строму.

*Гнійний ПН* – а) *вогнищевий*, б) *дифузний* та в) *абсцедуючий*. При вогнищевому – у просвітах каналців та перитубулярно виявляють скупчення лейкоцитів. При дифузному – ексудат поширюється до каналців і до просвіту клубочків. При гнійному ПН з абсцедуванням розвиваються вогнища лізису тканин нирки з формуванням мікроабсцесів на тлі дифузної гнійної інфільтрації.

Гострий ПН з мезенхімальною реакцією – лейкоцитарна інфільтрація строми, проліферація лімфогістіоцитарних елементів, фібропластична трансформація клітин та початок фіброзу нирки.

**Клінічна картина.** Якщо у пацієнта підвищується температура тіла, з'являється біль у боці або спині, а концентрація СРБ різко зростає, варто підозрювати інфекцію на рівні нирок. Симптоми з боку сечовивідних шляхів при цьому можуть бути відсутніми.

Класичними для ПН є *скарги*, що поєднуються у наступні синдроми:



1. *Сечовий синдром*: каламутна сеча з пластівчастим, іноді гнійним осадом, яка пізніше набуває буро-кров'янистого забарвлення (макрогематурія), гіпостенурія, ніктурія.

2. *Больовий синдром*: біль у попереку, у костовертебральному куті, інтенсивність – помірний або значний, характер – тягнучий, розпираючий, тупий; біль постійний, іноді іррадіює вниз, за ходом сечоводів у надлобкову ділянку, низ живота.

3. *Дизуричний синдром*: часте і іноді болісне сечовипускання (може свідчити про ознаки циститу, і на декілька днів передувати підвищенню температури), при загостренні хронічного ПН - поліурія.

4. *Інтоксикаційний*: нездужання, гарячка, озноб, міалгії, артралгії, нудота, блювання; при гнійному ПН можливі уросепсис, гектична температурна крива, періоди остуди з наступним профузним потовиділенням, які повторюються декілька разів на добу.

У 45 - 60 % хворих на ПН виникає *гіпертензивний синдром*, який поряд з підвищенням АТ до високого рівня, особливо – діастолічного, включає швидкий розвиток гіпертрофії лівого шлуночка, зміни судин очного дна, неврологічну симптоматику. Крім вищеописаних, для хронічного ПН притаманний *анемічний синдром*.

При *огляді* виявляють ознаки інтоксикації. Шкіра бліда, волога, темні кола під очима. Характерним є червоний дермографізм.

При *пальпації живота* можлива болючість у підреберній ділянці на стороні ураження, в бокових відділах живота. При важких формах - виявлення перитонеальних симптомів при локалізації гнояка на передній поверхні нирки. Позитивним є симптом *постукування* (Пастернацького) на ураженій стороні.

**Лабораторно-інструментальні обстеження:** Діагноз ПН ґрунтується на даних клінічного, лабораторного, бактеріологічного, радіонуклідного, ультразвукового, рентгеноурологічних методів дослідження.

- *загальний аналіз крові* – лейкоцитоз із нейтрофільним зміщенням вліво, прискорення ШОЕ. Можлива нормохромна анемія.

- *біохімічний аналіз крові* - можливе підвищення рівня сечовини.

- *дослідження сечі* - протеїурія (до 1 г на літр), лейкоцитурія (піурія), циліндрурія – лейкоцитарні або епітеліальні циліндри (при важкому перебігу),

- бактеріологічне дослідження сечі: бактеріурія (не менше, ніж 50-100 тис. мікробних тіл у 1 мл сечі). виявлення до 1000 од бактерій/мл у жінок вважається варіантом норми або межею похибки і лікування не потребує.

Для активного запального процесу в нирках, окрім звичайних лейкоцитів, у сечі характерні особливі їх форми - клітини Штернгеймера-Мальбіна (лейкоцити, які змінили властивості внаслідок штучної зміни осмотичної густини сечі - додавання дистилляту). й активні лейкоцити. Активні лейкоцити - це живі лейкоцити, які зберегли біологічну активність мембран і спроможність до броунівського руху в нативному мазку.

*Оглядова рентгенографія ділянки нирок*: зменшення розмірів нирок з одного або двох боків. Більш характерною є асиметрія змін: навіть за умови ураження обох нирок вони рідко уражені однаково.

*Ультразвукове дослідження нирок:* асиметрія розмірів нирок, деформація чашково-мискової системи, дифузна акустична неоднорідність ниркової паренхіми чи зони гіпоехогенності, зміни ренально-кортикального індексу.

*Екскреторна чи ретроградна орографія, або КТ:* розширення миски, розширення чашечок, зміни їх будови. Позитивний симптом Ходсона: невідповідність зовнішнього контура нирки уявній лінії, проведеній по верхівках чашечок.

*Хромоцистоскопія:* дозволяє виявити одно- або двобічне порушення виділення сечі з нирок шляхом оцінки поступання її в сечовий міхур з сечоводів.

*Радіоізотопна ренографія:* зниження секреторно – екскреторної функції нирок (одно або двобічна);

*Радіоізотопне сканування нирок:* асиметрія розмірів нирок. Дифузні за характером зміни.

**Перебіг, ускладнення, прогноз.** За умов своєчасного розпізнавання, активного лікування гострий ПН приблизно в 70% випадків закінчується видужанням. В решті випадків, відбувається перехід у хронічну форму.

*Ускладнення гострого пієлонефриту:* паранефрит, піддіафрагмальний абсцес, некроз сосочків нирок із розвитком гострої ниркової недостатності, бактеріємічним шоком, перитонітом.

*Перебіг хронічних форм:* рецидивуючий, з періодами загострення та ремісії, поступовим розвитком хронічної ниркової недостатності.

***Первинно хронічний пієлонефрит (ХПН)*** – це запалення, яке з моменту виникнення має хронічний перебіг з повільним прогресуванням, що часто приводить до хронічної ниркової недостатності, і нині розглядається як ХХН.

ХПН є внутрішньою причиною 1/3 усіх випадків уремії. Сприяючі фактори переходу гострого пієлонефриту в хронічний: передчасне припинення лікування, сечокам'яна хвороба, аномалії нирок, запальні захворювання сусідніх органів (коліт, аднексит, апендицит), рефлюкси на різних рівнях сечових шляхів, цукровий діабет, хронічні інтоксикації.

#### ***Класифікація хронічних пієлонефритів***

1. *за механізмом ураження:* - первинний (гематогенний); - вторинний (висхідний, уриногенний)

2. *за локалізацією:* - однобічний; - двобічний;

3. *Фаза:* - загострення - нестійка ремісія - ремісія

4. *Ускладнення:* -неускладнений; -ускладнений (гідронефроз, паранефрит, уросепсис тощо).

Для хвилеподібного перебігу ХПН характерні періоди загострення, під час яких можуть бути явища *інтоксикації* (субфебрильна або фебрильна температура тіла, млявість, головний біль, знижений апетит, посилена пітливість та ін.), і *дизуричні порушення*, менш виражені, ніж при гострій формі. Може турбувати біль у поперековій ділянці. Після загострень настають клінічні, а іноді й лабораторні ремісії.

При *огляді* відмічають блідість шкіри та слизових оболонок, темні кола під очима, пастозність повік. Живіт може бути чутливим при пальпації у бокових відділах. Симптом Пастернацького слабопозитивний або сумнівний.

При стоматологічному обстеженні можна виділити триаду специфічних для хронічного пієлонефриту симптомів у ротовій порожнині: блідість слизової оболонки, темна пігментація нальоту шийок зубів і каріозного дентину, трофічні порушення епітеліального покриву спинки язика.

У *ротовій порожнині* відзначається блідість слизової оболонки язика. Оскільки пієлонефрит часто супроводжується лихоманкою та підвищеним потовиділенням, це може призводити до зневоднення організму і, відповідно, до сухості слизових оболонок. На язичі може з'являтися білий або жовтуватий наліт, що пов'язано зі змінами в мікрофлорі ротової порожнини і загалом, ознаками інтоксикації. Іноді виявляють зглаженість ниткоподібних, або гіпертрофію грибоподібних сосочків.

Високу частоту хейлітів пояснюють гіповітамінозом на фоні частого лікування антибіотиками. Найпоширенішою патологією періодонту за хронічного пієлонефриту є катаральний гінгівіт (у половини хворих, рис. 4). Поруч із змінами краю ясен у 1/3 хворих хронічним пієлонефритом виявляють зубні відкладення щільно фіксованого на шийках зубів темно-коричневого, м'якого жовтого чи білого нальоту (рис.5). Темний наліт виявляється переважно на фронтальних зубах. Наліт розташовується вузькою смужкою вздовж краю ясен і нагадує наліт курців. Інтенсивна пігментація зубного нальоту і дентину каріозних порожнин з'являється, очевидно, за тією ж причини, як і пігментація при пародонтопатіях: гемосидерин й інші продукти загибелі еритроцитів, що виявляються у слині внаслідок кровоточивості ясен, забарвлюють наліт і тверді тканини зубів в темний колір.

Поширеність *карієсу зубів* за хронічного пієлонефриту висока і за даними ряду авторів, вражає до 90 % пацієнтів. Каріозні порожнини локалізуються переважно на жувальних і контактних поверхнях, у дітей в тимчасових зубах — в пришийковій області. Є тенденція до поширення каріозних порожнин на вестибулярні поверхні зубів. Значно частіше зустрічається вогнищева демінералізація, особливо за тривалості захворювання 5 років і більше. Емаль стає пухкою, менш щільною, процеси демінералізації протікають більш інтенсивно.

З часом, у хворих виявляють і зміну функціонального стану слинних залоз: для хворих стає типовою гіпосалівація, підвищення в'язкості, низький мінералізуючий потенціал слини.

#### ***Дані лабораторно-інструментальних методів.***

В *аналізі крові* - лейкоцитоз з нейтрофіліозом, прискорена ШОЕ і підвищення інших показників активності запального процесу. Гострі явища тривають від кількох годин до кількох днів і згодом переходять у малосимптомний перебіг із збереженням сечового синдрому.

При всіх клінічних формах ХП обов'язково виявляють зміни в *аналізах сечі*. Часто кількість її зменшена, з'являється каламуть з пластівцями і осадом.

Слід зауважити, що білувата каламуть у сечі, коли остання стоїть на холоді, пов'язана з осадом солей і не свідчить про пієлонефрит. Найбільш характерною є нейтрофільна лейкоцитурія (піурія), помірне збільшення кількості білка, можливі також мікрогематурія, поява клітин ниркового епітелію. Допоміжне значення має підвищене виділення активних лейкоцитів.

При малосимптомних і латентних формах в одноразовому загальному аналізі сечі нерідко відхилень від норми не знаходять. Лейкоцитурію виявляють тільки за допомогою проб Аддіса, Амбурже, Нечипоренка. Обов'язковим є *бактеріологічне дослідження сечі*. При бактеріологічному дослідженні виявляють суттєво збільшену кількість мікроорганізмів у сечі.

У всіх випадках хронічного пієлонефриту потрібно провести *радіологічне обстеження*: внутрішньовенну пієлографію, екскреторну урографію, комп'ютерну томографію, МРТ, радіоізотопну ренографію та інші спеціальні урологічні дослідження. Основна мета обстежень – не стільки уточнення стану нирки, скільки пошук факторів, які призвели до хронізації процесу.

Слід пам'ятати, що лейкоцитурія - основний симптом, характерний для пієлонефриту, буває також при запаленні зовнішніх статевих органів та сечовивідних шляхів (вульвіт, вагініт, балано-постит, уретрит, цистит). Для диференціації цих процесів сечу досліджують у першій і середній порціях. У разі запалення нижніх сечових шляхів і зовнішніх статевих органів лейкоцитурія більш виражена в першій порції.

**Лікування.** Стратегія лікаря залежить від відповіді на питання про те, які шанси розвитку гнійних ускладнень ГП. У *неускладнених випадках* (переважно жінки молодого віку, без вад розвитку і конкрементів видільної системи) лікування здійснюють амбулаторно. Призначають антибактеріальні засоби. Надають перевагу фторхінолонам (левофлоксацин, ципрофлоксацин) або цефалоспорином 3 покоління, з пероральним прийомом 1-2 тижнів. Іноді рекомендують уросептики, засоби рослинного походження – відвар хвоща польового, канефрон, фітолізин тощо.

*Ускладнений ПН* виникає при наявності факторів ризику (урологічна патологія, імунодефіцити, цукровий діабет у літньому віці), і також, кожен випадок розглядається у такому аспекті за відсутності суб'єктивного і об'єктивного покращення після 48 годин з початку лікування. У таких випадках потрібна госпіталізація і ретельне обстеження для визначення першопричини запального процесу.

У гострому періоді призначають постільний режим. Під час ремісій режим загальний з обмеженням фізичних навантажень. Дієта при активному запальному процесі ґрунтується на обмеженні білка, натрію (молочно-рослинна їжа) і цілковитому вилученні продуктів з екстрактивними речовинами та ефірними оліями (м'ясні бульйони, цибуля, часник, кава, шоколад, смажені страви, бобові, щавель, риба та ін.). Бажано чергувати кожні 3-5 днів м'ясну їжу, яка підкислює сечу, з рослинною, що її олує. Це створює несприятливі умови для розмноження мікроорганізмів. Кількість рідини збільшується до 1,5-2 л на добу.

Етіотропне лікування: Провідне місце займають антибактеріальні препарати, які підбирають за чутливістю мікроорганізмів. Антибіотики препарати призначають парентерально 10-14-денними курсами.

Препарати вибору – комбінація *цефалоспоринів 3 покоління* (цефотаксим (клафоран), цефтазидим (фортум), цефтриаксон (роцефін), цефіксим) з *аміноглікозидами, активними до псевдомонад* (гентаміцин, тобраміцин, амікацин), або з *фторхінолонами*. Антибіотики всіх інших груп розглядають як препарати другої лінії.

Після появи відповіді на терапію подальше лікування проводять пероральним фторхінолоном, цефалоспорином першого покоління або сульфаметоксазол-триметопримом (бісептол).

Фітосептики рекомендуються в період ремісії: Чай "Урофлюкс" по 3-5 чашок на день; "Канефрон" по 50 крапель (2 драже) 3 рази на добу.

Під час ремісії радять використання відварів лікарських рослин. Антигістамінні і протизапальні властивості мають листки і ягоди брусниці (кам'янки), ягоди журавлини, листки мучниці, груші, звіробою (прозірника), сечогінні - петрушка, хвощ польовий (сосонка польова), яловець, листя берези, літолітичні - квітки волошки, ягоди шипшини, трава кропиви дводомної.

Патогенетичне лікування: Попри те, що ряд засобів не входить до переліку рекомендацій на базі доказової медицини, у вітчизняній практиці за ХП додатково призначають дезінтоксикаційні засоби, вітаміни, дезагреганти, антиоксиданти (пікногенол, оротова к-та, пентоксил), поліферментні препарати (вобензим).

Хворі, які перенесли пієлонефрит, повинні бути на диспансерному обліку; при гострому перебігу не менше двох років, при хронічному - до п'яти з моменту останнього загострення. При цьому періодично роблять загальні аналізи сечі, крові, стежать за функцією нирок. Продовжують фітотерапію, у разі потреби дають антибіотики, санують вогнища хронічної інфекції. Через півроку після загострення рекомендується санаторно-курортне лікування (Трускавець, Східниця та ін.).

### **Профілактика ПН:**

*При гострому пієлонефриті:* - санація вогнищ хронічної інфекції; - усунення перешкод для відтоку сечі; - виявлення і лікування безсимптомної бактеріурії вагітних; - дотримання правил асептики та антисептики при катетеризації сечових шляхів.

*При хронічному пієлонефриті:* - постійний диспансерний нагляд за хворими; - вирішення питань раціонального працевлаштування хворих; - експертиза працездатності з встановленням групи інвалідності.

**Сечокам'яна хвороба (СКХ)** - утворення конкрементів у сечовивідних шляхах під впливом ендогенних або екзогенних факторів та генетичних трансформацій.

*Екзогенні фактори*, що сприяють конкрементоутворенню: умови харчування, екологічно-кліматичні фактори, вживання великої кількості ліків, які змінюють властивості сечі; інфекції сечовивідних шляхів.

*Ендогенні фактори:* генетична схильність, ендокринологічні патології, аномалії сечовивідної системи, хронічна ниркова недостатність, порушення обміну речовин.

*Етіопатогенез* розвитку (СКХ) до цього часу не встановлений. Згідно колоїдно-кристалічної теорії, механізм утворення каменів пов'язаний з порушенням процесів обміну речовин на рівні клубочково-каналцевої системи з утворенням білково-полісахаридної «матриці». Сеча людини – біологічно активне середовище, яке знаходиться в нестабільному стані. Головною передумовою виникнення каменю є перенасичення сечі каменеутворюючими субстанціями, які стабілізуються зависом низькомолекулярних білків. При зміні рН сечі, збільшенні концентрації окремих солей чи зміні органічної фракції (збільшення кількості високомолекулярних білків) виникає дисбаланс, що призводить до кристалізації солей, агрегації кристалів з утворенням макролітів і з наступним формуванням каменя нирки. Якщо діаметр мікроліта перевищує 5 мм, то його можна назвати конкрементом.

Подальший ріст сформованого мікроліту залежить від порушення пасажу сечі, наявності запального процесу в нирках, посиленої седиментації солей, ступеня іонно-електролітного дисбалансу та гідратації, біогеохімічного типу місця проживання. Умови сучасного життя, гіподинамія, порушення кальцієвого обміну, дисбаланс рН сечі, пов'язаний з харчуванням, екологічні, кліматичні, географічні, а також генетичні фактори мають вирішальну роль в розвитку СКХ. Форма каменів буває різною, від гладенької округлої до кристалоподібної, або й розгалуженої, «кораловидної», що відображає форму миски нирки.

- Кальцинати складають 75–85% з усіх каменів сечовидільної системи. Вони найчастіше формуються у чоловіків після 20 років.

- Уратні камені виявляють у 5–8% пацієнтів. Вони теж частіше спостерігаються у чоловіків, здебільшого мають спадковий характер (при гіперурикеміях, подагрі), можуть провокуватися частими епізодами дегідратації. Для них характерне кисле середовище - рН сечі < 5,5.

- Інфіковані камені (асоційовані з інфекцією сечовивідних шляхів) часто складаються з магнієво-амонійних фосфатів. Вони складають 10–15% з усіх каменів сечовидільної системи, частіше зустрічаються у жінок;

- Цистинові камені є наслідком успадкованих метаболічних порушень, складають близько 1% з усіх каменів сечовидільної системи.

*Розповсюдження.* Хворі з СКХ складають 25-30% в структурі урологічних захворювань, з них до 30% складає кораловидний нефролітіаз. Останнім часом в Україні відмічають загальну тенденцію росту показників СКХ та високий ризик виникнення її у пацієнтів найближчими роками, що, напевно, пов'язано як з більшою доступністю ультразвукових методів дослідження, так і з екологічними, аліментарними факторами. Сечові камені частіше утворюються у представників чоловічої статі.

*Клінічна картина.* СКХ проявляється характерними симптомами, що обумовлені порушеннями уродинаміки та функції нирки з приєднанням запальних процесів сечових шляхів. Основними симптомами сечокам'яної

хвороби є: нападаподібні епізоди болю в поперековій ділянці (ниркові кольки), гематурія, дизуричні розлади – почащений сечопуск (полакіурія), імперативні поклики, відходження конкрементів, обтураційна анурія, приєднання інфекцій із розвитком вторинних пієлонефритів.

Для ниркової кольки притаманний інтенсивний, нападаподібний біль, що іррадіює з-під реберної дуги вниз живота, в пахові ділянки та яєчка (у чоловіків). Локалізація та іррадіація болю залежить від місцезнаходження каменя:

- Верхня третина сечоводу - середня область живота.
- Середня третина сечоводу - пахова область і зовнішня поверхня стегна.
- Нижня третина сечоводу - статеві органи.

Біль під час сечовиділення часто зустрічається за наявності каменя нижнього відділу сечоводу. Частими симптомами є нудота та блювота. Мікроскопічна, та рідше макроскопічна, гематурія зустрічається у 90% випадків.

Напад ниркової кольки виникає раптово, частіше під час чи після фізичного навантаження, ходи, тряскої їзди, надмірного вживання рідини. У жінок симптоми можуть погіршуватися у передменструальний період. Висока частота розвитку ниркової кольки відзначається у передранкові години, на фоні високої активності парасимпатичної системи і низької гідратації ряду тканин організму. В поперековій області чи в підребер'ї з'являються гострі больові відчуття, які розповсюджуються нерідко на всю відповідну половину живота. Напад продовжується інколи декілька годин і навіть днів, періодично затихаючи. Слідом з'являються нудота, блювання, інколи прискорене болісне сечовипускання. У деяких хворих спостерігається рефлекторний парез кишечника.

Часто в анамнезі є попередні епізоди кольки, і таке ж захворювання спостерігають у близьких родичів. Вірогідність рецидиву ниркової коліки — 50% за 10 років.

При *огляді* відмічають неспокійну поведінку пацієнта; хворі здебільшого займають вимушене положення, яке дозволяє зменшити біль (з приведеними ногами, на боку тощо). Шкірні покриви під час нападу бліді, підвищена пітливість.

При *фізикальному обстеженні* живота виявляють значну болючість у поперековій ділянці, переважно односторонню, болючість під час пальпації ділянки нирок та за ходом сечовода, позитивний симптом Пастернацького.

При **стоматологічному огляді** у хворих у міжнападний період привертає увагу значну кількість відкладень на поверхні зубів - зубного каменю світло-жовтого і білого кольору, консистенція середньої щільності чи пухка. Часто розвивається пришийковий карієс зубів під нальотом. Це є наслідком особливостей обміну речовин, і відповідно, змін складу слини.

#### **Методи діагностики СКХ:**

1. *Огляд лікарем-урологом, з'ясування анамнезу.* вид діяльності; час початку і характер протікання СКХ; попереднє лікування; сімейний анамнез;

стиль харчування; медикаментозний анамнез; наявність та характер протікання сечової інфекції; аномалії сечостатевого органів та операції сечовивідних шляхів.

2. Для візуалізації конкременту призначають:

- УЗД нирок, верхніх та нижніх сечовивідних шляхів (виявляє конкременти в порожнинах/каналах органів) (високочутливий метод вибору)
- Виконання оглядової рентгенографії, а в деяких випадках мультизрізової спіральної комп'ютерної томографії (МСКТ).

Пам'ятаємо, що 75–90% каменів рентген-позитивні (уратні камені рентген-негативні, а цистинові камені - рентген-слабопозитивні). Маленькі камені погано візуалізуються під час стандартної рентгенографії, і саме тому важливо застосувати контрастні методи дослідження.

• Внутрішньовенна екскреторна урографія – один з найцінніших методів діагностики СКХ та ниркової кольки. Вона дозволяє при нефролітазі знайти камінь, і зміни сечових шляхів, при гідронефрозі - розширення миски і чашок, а при нефроптозі – патологічну зміщеність нирки й вигин сечовода. Внутрішньовенна урографія виявляє також інші, рідкісніші причини ниркової кольки.

3. Загальноклінічні лабораторні обстеження: - загальний аналіз крові проводять для оцінки наявності запального процесу (при інфікуванні може спостерігатися лейкоцитоз із зсувом вліво), загальний аналіз сечі (виявляють гематурію, лейкоцитурію, епітелій у значній кількості, великий вміст солей, зміну рН сечі залежно від виду каменів)

4. Біохімічне дослідження крові (вміст фосфатів, сечової кислоти, кальцію) та сечі.

5. Посів сечі на мікрофлору та визначення чутливості її до антибіотиків.

6. Аналіз каменя (при його наявності). Виділяють фосфатні, уратні, оксалатні та ін. камені.

7. Радіоізотопне дослідження функції нирок.

8. Ретроградна уретеропієлографія, уретеропієлоскопія (при показаннях) – дозволяє виявити місце обструкції сечовидільних шляхів. Вона застосовується при відсутності функції нирки, підозрі на рентген негативні камені, і останніми роками замість неї дедалі частіше проподять уретроскопію.

9. Хромоцистоскопія - за ниркової кольки виявляє блокування виділення контрасту з сечовода на стороні ураження. При проведенні цистоскопії іноді можна виявити набряк вивідного вічка сечовода, або й власне камінь.

З метою точного визначення і подальшої оцінки результатів обстеження варто дотримуватися деяких правил підготовки перед дослідженням:

- Проби сечі (дво-, трьохстаканна) слід брати між 7 та 9 годинами ранку;
- напередодні обстеження пацієнт повинен дотримуватися звичної дієти;
- доставка проби в лабораторію повинна здійснюватися якнайшвидше;
- контрольний аналіз сечі слід проводити не раніше, ніж через 4 тижні після дроблення каменя або усунення обструкції, та не слід виконувати при загостренні інфекції чи наявності гематурії.

**Лікування.** Загальні принципи включають 2 основних напрямки:



- руйнування та/або елімінація конкременту
- корекція метаболічних порушень.

Додаткові методи лікування включають адекватний водний режим, санацію сечовивідних шляхів, дієтотерапію, бальнеотерапію.

Після встановлення діагнозу, визначення розмірів конкремента, його локалізації, оцінки стану прохідності сечовивідних шляхів та функції нирок, а також з урахуванням супутніх захворювання та попередньо проведеного лікування можна приступати до вибору оптимального виду лікування.

**Медикаментозне консервативне лікування хворих** направлене на зняття нападу ниркової кольки і здійснюється шляхом введення знеболювальних засобів і спазмолітиків. Воно можливе при невеличких (до 0,5-0,7 см) розмірах конкремента.

У першу чергу хворому з нирковою колькою рекомендують лягти і викликати швидку допомогу. Радять вживати достатню кількість рідини - не менше 2,5 літра на добу. До приїзду швидкої допомоги можна прийняти теплу ванну або поставити грілку на поперекову область. В домашніх умовах радять прийняти ванну, теплу, наскільки хворий здатен витримати (теплові ванни протипоказані особам похилого віку, при наявності серцево-судинної недостатності, гематурії, пухлин будь-якої локалізації). Альтернативні теплові процедури – гаряча грілка, мішечки з підігрітим піском.

Медикаментозне лікування при нирковій кольці проводиться за допомогою *спазмолітиків* (но-шпа, папаверин 2%-2 мл в/м) і *знеболюючих* засобів (спазмалгон, баралгін 5 мл в/м, дексалгін, кетонал, диклофенак 50 мг 3р/д) аж до відходження каменю. Надають перевагу ін'єкційним формам препарату. За відсутності протипоказів радять ректальні форми диклофенаку (забезпечує знеболення і місцеву протинабрякову дію, полегшуючи виділення конкрементів). Спонтанне відходження каменя сечовивідної систему може бути полегшено прийомом *альфа1-блокаторів* (тамсулозин або альфузозин). Даний вид лікування показаний як чоловікам, так і жінкам.

При неефективності спазмолітичної та знеболюючої терапії та значному емоційному збудженні пацієнтові вводять наркотичні (дроперидол, промедол) та седативні (седуксен, реланіум) препарати.

Також лікування СКХ включає в себе боротьбу з можливою інфекцією, розчинення каменів літолітичними сумішами.

У міжнападний період важливе значення має правильне харчування.

- При сечокислому діатезі уратного походження треба обмежити вживання продуктів, багатих на пуринові сполуки (смажене м'ясо, бульйони). Хворим призначають олужнявальну молочно-рослинну дієту. Використовують (тривало, під контролем кислотності сечі, не менше 2-3 місяців) цитратні засоби, препарати на основі лимонної кислоти, засоби, які покращують розчинність уратів (уродан) або сприяють розпушуванню сечових камінців і виведенню їх з організму (фітолізин, уролесан, ураліт-У, блемарен).

- При фосфатурії, навпаки, рекомендується вживати м'ясні продукти, що сприяє підвищенню кислотності сечі, а для зменшення всмоктування фосфатів призначають гідроксид алюмінію або альмагель.

- При кальцієво-оксалатних конкрементах радять холестирамін, цистон, короткі курси аспаркаму або інших магній-вмісних засобів. Рекомендуються продукти, які виводять щавелевокислі солі і сприяють збільшенню лужності.

**Дистанційна ударно-хвильова літотрипсія** (ДЛТ) пройшла перевірку часом. Показами до її проведення є камені великих розмірів, ускладнені камені тощо. Детальні покази до проведення даного лікування визначає уролог.

Накопичено достатньо досвіду, що принципово змінив тактику лікування СКХ. За допомогою зазначеного методу ударна хвиля, згенерована літотриптором, під контролем УЗД концентрується в місці знаходження каменя, спричиняючи його розщеплення на менші частинки. Ефективність руйнування каменя залежить від ряду факторів: ретельного відбору та підготовки хворих до лікування, досвіду лікаря, безпосередньо здійснюючого сеанс ДЛТ, конструктивних особливостей літотриптора, розміщення і складу об'єкту впливу ударної хвилі.

**Оперативне лікування.** операція в наші дні застосовується рідко, в 1-5% випадків. Показами до неї є поєднання каменів із вадами нирки або сечових шляхів, які роблять утрудненим пасаж сечі і ускладнюють вихід фрагментів після літотрипсії; розвиток гнійних ускладнень; високий ризик травматизації нирки під час слітотрипсії при величезних кораловидних конкрементах; втраті функцій нирки. Видалення каменя не звільняє хворого від сечокам'яної хвороби. Найчастіше пропонують пієлолітотомію (видалення каменя через розріз миски; резекцію нирки; нефректомію. Будь-яке відкрите оперативне втручання на сечовивідних шляхах з приводу СКХ може бути виконано тільки при наявності протипоказань для консервативного лікування, дистанційної літотрипсії, а також в випадках, що загрожують життю пацієнта.

### ***Контрольні питання:***

1. Етіологія і патогенез пієлонефритів та сечокам'яної хвороби.
2. Клінічна картина пієлонефриту.
3. Клініка нападу ниркової кольки.
4. Методи лабораторних і інструментальних досліджень, що використовують для діагностики пієлонефритів.
5. Загальні принципи лікування пієлонефритів.
6. Особливості стоматологічної тактики при пієлонефритах.

## **3. ГОСТРА НИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ.**

### **ХРОНІЧНА НИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ.**

#### **ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ. РОЛЬ СТОМАТОЛОГА У ЇХ ПРОФІЛАКТИЦІ**

Нирки відіграють найважливішу роль в екскреції різних метаболітів, включаючи продукти переробки ряду токсичних сполук; забезпечують водно-електролітний та осмотичний гомеостаз організму. Вони мають великі компенсаторні можливості. Загибель 50% від загальної кількості нефронів може не супроводжуватися клінічними проявами. Лише при зниженні швидкості

клубочкової фільтрації до 30-40 мл/хв, що відповідає зниженню кількості нефронів до 30%, в організмі спостерігають затримку сечовини, креатиніну та інших продуктів азотистого обміну.

При хронічній нирковій недостатності - ХНН у термінальній стадії величина нефронної популяції становить менше 10%.

Класифікація ниркової недостатності ґрунтується на двох критеріях:

1. час початку (гостре проти хронічного порушення),
2. локалізація процесу, який спричиняє руйнування нефронів (преренальна, ренальна або внутрішня та постренальна недостатність).

**Гостра ниркова недостатність (ГНН)** – *раптове різке порушення всіх або майже всіх функцій нирок, поліетіологічний патологічний синдром, що розвивається як наслідок гострої загибелі значної кількості нефронів при ураженні нирок і супроводжується порушенням всіх ниркових функцій.*

Частота виникнення ГНН у різних країнах коливається від 100 до 600 випадків на 1 млн населення на рік. Основні причини ГНН – первинні та вторинні хронічні гломерулонефрити, діабетична нефропатія, сечокам'яна хвороба та ін. – широкорозповсюджені захворювання. При вчасній діагностиці і належному лікуванні шанси пацієнтів на одужання як правило, високі.

ГНН проявляється прогресивним зниженням об'єму сечі до рівня, при якому виведення азотистих шлаків з організму стає неможливим (менше 300 мл/м<sup>2</sup> на добу), а також порушенням електролітного обміну (гіперкаліємія) та кислотно-основного стану (метаболічний ацидоз).

**Етіопатогенез.** Ниркова недостатність виникає при інфекційно-алергічних, спадкових і природжених нефропатіях, обтурації сечових шляхів, отруєнні нефротоксичними отрутами, гострому внутрішньосудинному гемолізу, великій втраті рідини після невпинного блювання або діареї, різноманітних шоків станах, деяких інших захворюваннях.

Залежно від причин, які призвели до розвитку гострої ниркової недостатності, виділяють такі її види:

1. *Преренальна* ГНН, пов'язана з циркуляторно-ішемічними порушеннями, які призводять до ниркової гіпоперфузії. Найчастішими причинами преренальної ГНН є тривала гіповолемія та гіпоксемія.
2. *Ренальна* ГНН пов'язана з ураженням ниркової тканини (гемолітико-уремічний синдром, гломерулонефрит, ендогенні й екзогенні інтоксикації).
3. *Постренальна* ГНН, пов'язана з порушенням відтоку сечі (камені, пухлини сечовода, компресія ззовні різної природи, травматичне ушкодження сечових шляхів тощо).

Усі етіологічні причини ГНН обумовлюють або розвиток ішемії ниркової тканини, або специфічний нефротоксичний вплив на ниркову паренхіму. Під впливом нефротоксинів розвивається тубулонекроз проксимальних каналців, при якому зберігається цілість базальної мембрани на фоні некрозу каналцевого епітелію.

**Клінічна картина.** Традиційно в перебігу ГНН виділяють чотири стадії:

- передануричну (початкову);
- олігоануричну;
- поліуричну (стадія відновлення діурезу та поліурії);
- відновну.

*Переданурична (початкова)* стадія ГНН: клінічна картина визначається патологічними процесами, які є пусковими для ушкодження нирок. За гостротою розвитку проявів початкову стадію поділяють на три типи. Перший має найгостріший початок і характерний для ГНН внаслідок шоку будь-якої етіології (травматичний, опіковий, адренергічний, інфекційно-токсичний тощо). У клінічній картині переважають явища шоку: олігурія, дегідратація, сухість шкіри, спрага, гіпотензія, підвищення гематокриту, серцево-судинні порушення. Сеча має високу відносну щільність. Сечовий осад свідчить про гіпоксичне ураження нирок: протеїнурія (6,6-9,9 мг/л), гіалінові циліндри (2-4 в полі зору), еритроцити (8-10 в полі зору), помірна лейкоцитурія. Ступінь азотемії на початковій стадії не відбиває стан функцій нирок, бо підвищення концентрації сечовини, залишкового азоту є наслідком гіповолемії і згущення крові.

Другий тип проявляється як гостре інфекційне захворювання в межах доби. Олігурія виявляється не відразу, на неї звертають увагу лише тоді, коли у хворого на фоні «стандартної» терапії виявляються зміни лабораторних показників (азотемія, зростаюча анемія, гіперкаліємія, порушення кислотно-основного стану).

Третій тип початкового періоду розвивається поступово, протягом кількох діб з поступовим зниженням діурезу, на фоні основного захворювання (частіше спричиненого бактеріальною інфекцією) та його лікування.

Перебіг ГНН у періоді *олігоанурії*: клініка додіалізного періоду тісно пов'язана з переходом в анурію. Найчастіше від початку захворювання до анурії минає 3-4 дні, інколи близько 10. У хворого зростають явища уремії, загрозливий стан розвивається, як правило, за рахунок гіпергідратації. Можливий розвиток геморагічного синдрому, тромбоцитопенія, зростає анемія. Частішають прояви метаболічного ацидозу, гіперкаліємії, прогресує артеріальна гіпертензія, можливий розвиток ниркової еклампсії. Олігурія переходить в анурію.

При анурії у хворих превалює симптоматика порушення функцій ЦНС (переважно пригнічення), шлунково-кишкового тракту (анорексія, блювання, болі в животі, нестійке випорожнення), серцево-судинні розлади (тахіаритмія, артеріальна гіпер- і гіпотензія). Ця клінічна симптоматика є відображенням двох клініко-лабораторних синдромів: гіпергідратації та уремічної інтоксикації.

*Поліурична стадія*: поступове відновлення водовидільної функції нирок. У загальному стані хворих тривалий час особливих покращань немає і домінують симптоми астенії. Під час поліурії концентраційна здатність залишається низькою (відносна щільність сечі 1,001-1,005), а використання води нирками високим. Тривалість поліуричної стадії може затягнутися до 10-15 тиж. Зниження клітинного та гуморального імунітету сприяє приєднанню інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів і сечовидільної системи.

Близько 80 % хворих у цьому періоді переносять ту чи іншу інфекцію, яка є причиною 25 % усіх летальних випадків у пізній поліуричній стадії.

*Стадія видужання* характеризується повільним відновленням втрачених функцій і триває 6-24 міс. Повністю нормалізуються водно-електролітний обмін, азотовидільна функція нирок, кислотно-основний стан крові. Тривалий час зберігається низька відносна щільність сечі (1,006-1,002). Позитивна динаміка сечі характеризується зникненням протеїнурії, нормалізацією сечового осаду протягом 6-28 міс.

*Діагностика.* Діагностика полягає у ретельному вивченні анамнезу хворого, оцінці причини, яка спричинила це ускладнення. Пацієнтам у динаміці проводять: загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (визначення сечовини, креатиніну крові, кліренсу креатиніну, електролітів крові (K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>), рН крові, УЗД нирок.

Незважаючи на відсутність загальноприйнятих біохімічних критеріїв ГНН, у більшості досліджень цей діагноз ставлять при рівні креатиніну в сироватці крові 2-3 міліграми/дл (200-500 ммоль/л), збільшенні цього показника на 0,5 міліграм/дл (на 45 ммоль/л) при початковому значенні <2 міліграми/дл (<170 ммоль/л) або при підвищенні рівня креатиніну в порівнянні з початковим в 2 рази. Важка ГНН характеризується рівнем креатиніну в сироватці крові >5,5 міліграм/дл (500 ммоль/л) або необхідністю в проведенні гемодіалізу.

*Лікування.* Лікування ГНН в олігоануричній і подальших стадіях повинно проводитися в реанімаційних відділеннях або ниркових центрах, де можливі контроль і корекція водно-електролітного обміну, азотистого балансу, а також проведення гемодіалізу. Для лікаря догоспітального етапу актуальні прогнозування, діагностика ГНН в початковий період. Від своєчасності, правильності і повноти невідкладної допомоги на цьому етапі значною мірою залежить доля хворого.

### **Консервативне лікування**

З моменту встановлення діагнозу ГНН пацієнтові проводять такі дії:

- 1) - усувають чинник, що привів до розвитку ГНН;
- 2) - призначають вуглеводну без солі дієту і спеціальні харчові продукти
- 3) - проводять пробу на відновлення діурезу;
- 4) - визначають показання для проведення діалізу;
- 5) - застосовують симптоматичну терапію.

1) У разі діагностики преренальної ГНН важливо спрямувати зусилля на усунення факторів, що викликали гостру судинну недостатність чи гіповолемію, відмінити ліки (нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори АПФ, сандімун), здатні спричинити ГНН. На перший план виступають корекція гіповолемії, дегідратації, ліквідація дефіциту натрію, боротьба з судинною недостатністю, протишокова терапія, підвищення серцевого викиду, виведення із коматозного стану, збільшення ниркового кровотоку, усунення ниркової вазоконстрикції, нормалізація функції рас.

- Якщо причиною ГНН є шок, протишовкові заходи включають уведення великих доз глюкокортикоїдів, полі- та реополіглюкіну, свіжозамороженої плазми, відмитих еритроцитів під контролем центрального венозного тиску та

діурезу. Вводять внутрішньовенно 200 мл 20 %-ного манітолу з 400–800 мг фуросеміду. Якщо протягом двох годин діурез становить менше 20 мл/хв, має місце виражена гіподиспротейнемія, доцільно вводити нативну плазму з петлевым діуретиком та тіазидами (відповідно 30–50 мг/кг/год та 100 мг/год).

- Для лікування ренальної ГНН на фоні сепсису, СНІДу, гострого вірусного гепатиту, пієлонефриту, гострого інтерстиціального нефриту інфекційної етіології потрібна антибактеріальна, протівірусна терапія.

- Імуносупресивна терапія призначається при медикаментозному гострому інтерстиціальному нефриті, швидкопрогресуючому гломерулонефриті, системних васкулітах.

- Лікування ГНН у разі розвитку олігурії у хворих з мієломною хворобою, уратним кризом, рабдоміолізом, гемолізом рекомендується безупинна (до 60 годин) інфузійна олужнювальна терапія, що включає введення манітолу разом з ізотонічним розчином хлориду натрію, бікарбонату натрію та глюкози (у середньому 400–600 мл/год) і фуросемідом.

- Головне завдання лікування постренальної ГНН полягає в усуненні обструкції і відновленні нормального пасажу сечі. Після цього постренальна ГНН у більшості випадків швидко ліквідується.

2) Спочатку призначають *вуглеводну безсольову дієту*. Добове споживання білка не повинне перевищувати 0,6 г/кг/добу. Раціон має бути вітамінізованим, бідним на калій, а в стадії олігоанурії — на натрій. Об'єм рідини, що вводиться хворому за добу, має перевищувати на 500 мл (з них ентерально — тільки 100 мл) суму діурезу та кількості рідини, що втрачається з блювотними масами, рідким калом. При анурії загальний об'єм рідини в раціоні не повинен перевищувати 400—600 мл.

3) *Проба на відновлення діурезу*. Пробу проводять при АТ>60мм.рт.ст., за відсутності гіпергідратації за показниками гематокриту. Спочатку, за наявності підвищеного гематокриту, проводять інфузію 20 мл/кг фізіологічного розчину або 5% альбуміну впродовж 30-60 хв. Потім вводять 2,4% розчин еуфіліну з розрахунку 1 мл/10 кг маси тіла і послідовні 2-7 міліграм/кг фуросеміду (торасеміду). За відсутності відновлення сечовиділення впродовж 1,5-2 годин повторно вводять фуросемід до досягнення сумарної дози за два введення не більше 15 міліграм/кг. У разі відсутності сечогінного ефекту проводять титроване введення допаміну (добутаміну) в нирковій дозі 1,5-3,5 мкг/кг/хв цілодобово. Критерієм адекватності підбраної дози є відсутність гіпертензії.

4) У разі неможливості фармакологічного відновлення діурезу визначають показання для проведення *діалізу*. Його відстрочення погіршує прогноз ГНН. Дуже небезпечним станом, який розвивається при ГНН, є гіперкаліємія, тому невідкладні заходи визначаються по рівню калію сироватки крові.

Перший діаліз в основному перитонеальний, до нього практично немає протипоказань. Цей метод показаний за наявності гіпотонії і підвищеної кровоточивості. Для проведення перитонеального діалізу застосовують поліглюкозний, амінокислотний або бікарбонатний розчини. При ГНН, на відміну від ХНН, перитонеальний діаліз проводять в автоматичному режимі

при використанні тимчасового судинного доступу (підключичного, югулярного або феморального катетера). Діаліз проводять у відділенні гострої нирки або діалізу.

5) *Посиндромна терапія* визначається причинним чинником ГНН (судинне захворювання, гломерулярні ураження, інтерстиціальний процес, гострий тубулярний некроз). Кортикостероїди застосовують за наявності гормонозалежних пухлин, наприклад саркоми, або дебюту ГНН на тлі нефротичного варіанту гломерулонефриту. Гепаринізацію (бажано низькомолекулярними гепаринами) проводять тільки на час проведення процедур гемодіалізу.

Гіперкаліємія коригується введенням 10–30 мл 10% хлориду кальцію в 200–300 мл 40% глюкози та 40–50 ОД інсуліну (або глюконат кальцію, бікарбонат кальцію). Це збільшує утворення глікогену, який сприяє переміщенню калію всередину клітини. Методом вибору боротьби з гіперкаліємією є застосування кат іонообмінних смол, резоніуму орально по 15,0/ 3 рази на добу або ректально по 30,0/2 рази на добу. Для боротьби з ацидозом під контролем кислотно-лужної рівноваги використовується 8 %-ний розчин натрію гідрокарбонату. При декомпенсованому метаболічному ацидозі олужнювальні розчини вводять внутрішньовенно.

Відновлення діурезу свідчить про сприятливий прогноз і перехід в поліуричну стадію ГНН, яка триває від 1 до 6 тижнів. На поліуричній стадії ГНН застосовують *мінімальну фармакотерапію з підвищеною увагою до компенсації електролітів*, і відновлення нормальної гемодинаміки за допомогою низьких доз іАПФ/БРАПІ з позанирковим шляхом виведення (моєксіприл, епросартан, телмізартан) або тіклопедин/ клопідогрель. Останні справляють і ренопротекторний ефект, попереджаючи розвиток інтерстиціального нефриту.

Для забезпечення повного об'єму ренопротекції застосовують дієту з обмеженням білку у поєднанні з кетокислотами, еритропоетинстимулюючі агенти, регулятори кальцій-фосфорного обміну, сорбенти.

Про одужання свідчить нормальний рівень швидкості клубочкової фільтрації і щільність сечі більше 1018 за відсутності сечового синдрому.

Стоматологу: ГНН найчастіше спостерігається у молодих здорових дорослих після ушкодження ниркових каналців в результаті токсичних речовин, важкої некротичної гломерулярної хвороби або ускладнень від хірургічного втручання, таких як крововилив та трансфузія. Пацієнти з ГНН не є кандидатами для планового стоматологічного лікування, його слід відкласти до повного відновлення функції нирок у пацієнта.

**Диспансеризація.** Тривалість диспансеризації не менше 2 років. Протягом перших 6 міс 1 раз на місяць - огляд, загальний аналіз сечі, загальний аналіз крові, проба Зимницького, в подальшому - 1 раз на 3 міс, при приєднанні інтеркурентних захворювань - частіше.

**Прогноз.** Повне відновлення ниркових структур і функцій відмічається у більшості хворих впродовж року.

*Хронічна ниркова недостатність (ХНН), або уремія - клініко-лабораторний симптомокомплекс, зумовлений незворотнім порушенням екскреторної, інкреторної, регуляторної та метаболічної функцій нирок унаслідок двобічного ураження їх при первинних і вторинних захворюваннях.*

*В сучасній нефрології ХНН часом розглядають як еквівалент хронічної хвороби нирок.*

Поняття «хронічна ниркова недостатність» передбачає, що спочатку у пацієнта була ХХН, а потім розвинулася ХНН. Початкові стадії ХНН найчастіше (через відсутність симптомів) пропускають, і хвороба діагностується аж в термінальній стадії, коли вже потрібний гемодіаліз або трансплантація нирки.

Діагноз "хронічна хвороба нирок" (навіть при відсутності зниження ШКФ) передбачає неминуче подальше прогресування процесу і покликаний привернути увагу лікаря, що дозволяє раніше почати превентивні заходи і загальмувати погіршення ниркових функцій. Саме потенційна можливість втрати функції нирок є найважливішим моментом у розумінні терміну "хронічна хвороба нирок".

Незалежність ХНН від основного діагнозу є найважливішим принципом діагностики цього стану. Визначення стадії ХНН базується на лабораторно-інструментальній оцінці швидкості клубочкової фільтрації, протеїнурії та інших маркерів захворювання нирок. Це пов'язано з тим, що навіть при зниженні ШКФ до 40-60 мл/хв ХНН часто перебігає латентно, основні скарги пацієнтів неспецифічні (слабкість, зниження апетиту, порушення сну, зниження працездатності), тоді як в організмі хворого вже є зміни з боку практично всіх органів і систем.

**Етіологія.** ХНН є кінцевою фазою будь-якого прогресуючого захворювання нирок.

**Патогенез.** На ранніх етапах формування ХНН відзначають зниження функціонального резерву нирки і, зокрема, зменшення її здатності до підвищення ШКФ у відповідь на білкове навантаження. На цьому етапі перебіг ХНН безсимптомний. Подальша втрата функціонуючих нефронів (до 30% від норми) призводить до порушень екзокринної і ендокринної функції нирок: підвищується концентрація азотистих метаболітів (сечовина, креатинін). Нездатність нирок забезпечувати водно-електролітний баланс призводить до тотальної гіпергідратації і артеріальної гіпертензії. Виникають гіперінсулінізм, вторинний гіперпаратироз і зміни ліпідного профілю крові, з накопиченням ліпідів з високим індексом атерогенності. Порушення продукування еритропоетинів у нирках призводить до розвитку анемії. Оскільки при ХНН вироблення реніну триває, розвивається стійка артеріальна гіпертензія.

Зменшення числа функціональних нефронів, зниження ШКФ і накопичення уремичних токсинів призводить до:

- уповільнення всіх обмінних процесів;
- азотемії;
- затримання  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  і фосфору;
- затримання рідини і набряків;



- порушення синтезу вітамінів, зокрема, Д;
- зменшення  $\text{Ca}^{2+}$  у крові;
- посилення продукування паратгормону;
- анемії;
- збільшення проникності судин;
- гіперкоагуляції.

Темпи прогресування ХНН індивідуальні, незмінні і залежать від основного захворювання. Найвищими є темпи природного прогресування ХНН у разі гломерулонефриту з нефротичним синдромом, вовчакового нефриту.

**Патологічна анатомія.** ХНН - це фібропластичний процес, який призводить до зменшення кількості діючих нефронів (у термінальній стадії ця кількість зменшується до 10% і нижче порівняно з нормою).

**Класифікація.** Наведена класифікація ХНН затверджена МОЗ України.

<b>Ступінь ХНН</b>	<b>Рівень клубочкової фільтрації</b>	<b>Рівень креатиніну</b>
I	$<90 \text{ мл/хв} \geq 60 \text{ мл/хв}$	$> 0,123 \leq 0,176 \text{ ммоль/л}$
II	$<60 \text{ мл/хв} \geq 30 \text{ мл/хв}$	$>0,176 \leq 0,352 \text{ ммоль/л}$
III	$<30 \text{ мл/хв} \geq 15 \text{ мл/хв}$	$>0,352 \leq 0,528 \text{ ммоль/л}$
IV	$<15 \text{ мл/хв}$	$>0,528 \text{ ммоль/л}$

**Клінічна картина.** Початковими симптомами ХНН є підвищена втомлюваність, нудота, погіршення апетиту, збільшення кількості виділюваної за добу сечі, ніктурія. Ці симптоми у більшості випадків затушовуються проявами основного захворювання. Іноді переважають симптоми ураження серцево-судинної, в інших - нервової, травної, кровотворної систем. У деяких хворих самопочуття і стан не відповідають тяжкості ниркової недостатності ("тиха уремія").

**Стоматологічні аспекти хронічної ниркової недостатності.**

Прояви у ротовій порожнині. Фахівець-стоматолог повинен не лише виявляти і розпізнавати симптоми в ротовій порожнині, але й інтерпретувати їх як складову частину системного захворювання пацієнта, а не як ізольоване явище.

Для цього контингенту хворих притаманні важкі біохімічні відхилення, що включають гіперкаліємію, метаболічний ацидоз, гіперфосфатемію, гіпокальціємію та підвищений рівень паратиреоїдного гормону. Цей комплекс біохімічних змін, разом із системними симптомами, які відчувають пацієнти, називається "уремічним синдромом".

У 90% пацієнтів з нирковими захворюваннями та всіх – із ХНН, виявляють прояви уремії в ротовій порожнині.

Причиною появи *скарґ* у хворих є зміни як кісткової, так і м'яких тканин ротової порожнини.

- поганий амонійний запах - фетор і металевий присмак у роті (хелітоз) викликані підвищеною концентрацією сечовини у слині і її трансформацією в аміак.

- Ксеростомія («сухий рот») - це результат обмеженого вживання рідини, побічних ефектів ліків, ушкодження слинних залоз.

**Об'єктивно** при огляді визначається ряд ознак:

Характерними, але пізніми клінічними ознаками є аміачний запах із рота, паротит і уремічний стоматит.

*Зміни слизових:*

- Блідість слизових оболонок ротової порожнини, спричинена анемією
- Уремічний стоматит можна розглядати як хімічний опік або як загальну втрату тканинної резистентності та нездатність до регенерації. Виділяють псевдомембранозний, виразковий, геморагічний або гіперкератичний типи.



**Псевдомембранозний глосит при ХНН.**

Ушкодження дуже болючі і найчастіше виявляються на вентральній поверхні язика і передній поверхні слизових.

У всіх зареєстрованих випадках зміни в ротовій порожнині зміни були пов'язані з рівнями сечовини в крові більше 150 мг/дл і зникали спонтанно після її нормалізації. Білі бляшки, які називають "уремічним інеем", що зустрічаються на шкірі, можуть також з'являтися у ротовій порожнині, хоча це трапляється рідко. Цей уремічний іній виникає через залишки кристалів

сечовини, що залишаються на епітеліальних поверхнях після випаровування поту або внаслідок зниженого слиновиділення.

- інфекційні ураження тканин ротової порожнини.

*Слинні залози:* іноді можна спостерігати безболісне збільшення і набряк слинних залоз. Слиновиділення зменшується. Ксеростомія є наслідком прямого впливу сечовини на слинні залози й індукованого нею хімічного запалення, зневоднення та дихання ротом (дихання за Куссмаулем).

*Язик:* ерозивний глосит.

*Зуби:* гіпоплазія емалі і облітерація пульпи, формування нальоту на зубах є вторинними, на фоні порушення кальцієво-фосфорного метаболізму.

- Важкі ерозії на м'якій поверхні зубів спричинені частою регургітацією та блювотою під впливом уремії, ліків і діалізу;
- частота поширення карієсу, за даними ряду авторів, навіть зменшується, оскільки наявність сечовини у слині спричиняє деякий бактеріостатичний ефект;



**Гіпоплазія емалі та тетрациклінові плями у хворого з термінальною фазою ХНН.**

- у пацієнтів на діалізі може спостерігатися підвищене утворення зубного каменю;
- темно-коричневі плями на коронках зубів можуть бути побічним ефектом прийому антибіотиків та препаратів заліза. Зуби можуть бути болючими при перкусії та жуванні, а реакції на термічні та електричні пульпові тести часто позитивні внаслідок змін епіродонту та кісткової тканини.

*Ясна:* слизова сіро-ціанотичного відтінку з ділянками, покритими щільним біло-сірим нальотом. Наліт щільно спаяний з підлеглою слизовою. Характерна кровоточивість ясен, петехії і екхімози як наслідок дисфункції тромбоцитарної ланки та ефектів антикоагулянтів. Часто виявляється гіперплазія ясен, вторинна, як результат лікування основного захворювання. Вона може бути індукованою циклоспорином, який широко застосовують після трансплантації для попередження реакції відторгнення донорських органів, а також іноді для лікування гломерулонефритів. Подібні ефекти здатні зумовлювати блокатори кальцієвих каналів у пацієнтів, які перебувають на діалізі. Гіперплазія переважно вражає губну поверхню міжзубних сосочків, проте у важких випадках поширюється на краї ясен та язиково-піднебінну поверхню. Вони напряду залежать від тривалості існування захворювання та віку хворого.



Вторинна гіперплазія ясен на фоні дії циклоспорино за ХНН

*Зміни періодонта* включають рецесію та формування глибоких кишень.

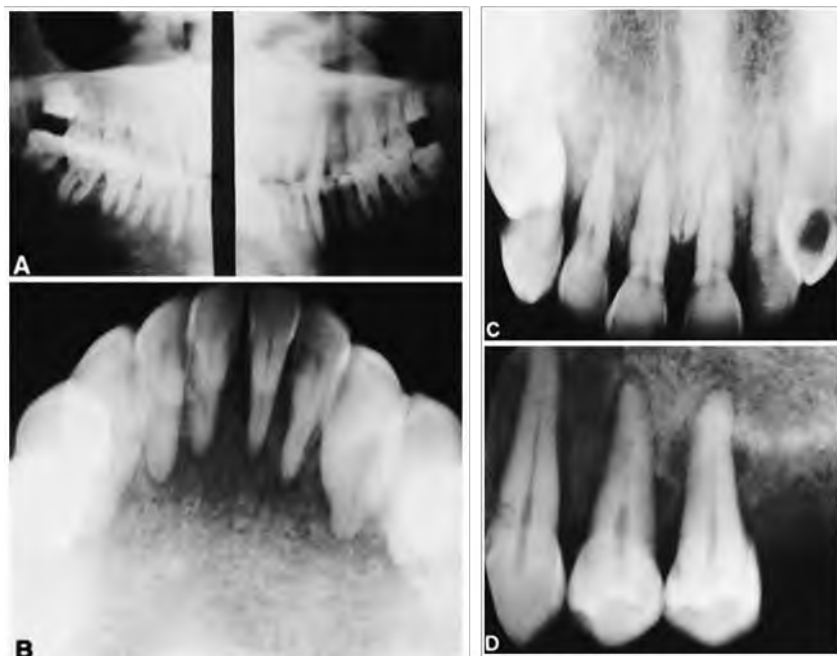
*Кісткова тканина:* кісткові зміни при ХНН у області ротової порожнини пов'язані з резорбційним остеопорозом або вторинним гіперпаратиреозом (ВГП). Ці прояви зазвичай стають очевидними на пізніх стадіях захворювання. Класичні ознаки остеопорозу у нижній та верхній щелепах включають демінералізацію кісток, втрату трабекулярної структури, вигляд "матового скла", повну або часткову втрату щільної пластинки, «коричневі пухлини» (ураження у вигляді просвітлень на рентгенограмах при ВГП називаються "коричневими пухлинами", оскільки вони відповідають кистам з гігантськими багатоядерними ястеокластами і заповнені коричневим слизом, як наслідком старої кровотечі). Хоча пухлина рідко проривається через періост, може виникати набряк ясен. Коричнева пухлина містить безліч багатоядерних гігантських клітин, фіброblastів і гемосидерину. Ці зміни найчастіше з'являються у молярній ділянці нижньої щелепи вище нижньощелепного каналу. Розрідження кісткової тканини у нижній та верхній щелепах є вторинним по відношенню до загального остеопорозу. Тонші трабекули зникають пізніше, залишаючи грубіший малюнок. Можуть виникати малі

лізисні ураження, які гістологічно виявляються як гігантоклітинні або коричневі пухлини.

Компактна кістка щелеп по мірі збільшення тривалості хвороби стоншується і врешті-решт зникає. Це проявляється як втрата нижньої межі щелепи, кортикальних країв нижньощелепного каналу та дна антрума, а також lamina dura.

Дослідження показали, що зменшення товщини кортикальної кістки в області кута нижньої щелепи добре корелює зі ступенем резорбції кістки.

При стоншуванні цих областей компактної кістки можуть виникати спонтанні та патологічні переломи, що суттєво ускладнює видалення зубів. Іншими змінами є рухливість зубів, мальоклюзія, кальцифікація пульпарних каналів і зміни темпоромандибулярних суглобів.



1А. Панорамний знімок, що показує зміни трабекулярної структури кісткової тканини щелеп. Нижні треті моляри без повністю сформованих коренів. В-С. Втрата трабекулярної структури в передній частині нижньої та верхньої щелепи. D. Втрата lamina dura.

Слід пам'ятати, що тривале вживання імуносупресивних засобів іноді в 10 разів збільшує ризик у пацієнтів:

- уражень ротової порожнини вірусами герпесу 8 типу і цитомегаловірусом;
- кандидозу ротової порожнини.

Медикаментозна імуносупресія також часто спричиняє малігнізацію:

- а) саркому Капоші слизової рота
- б) неходжкінську лімфому
- в) епітеліальну дисплазію (волосатоподібну лейкоплакію) і плоскоклітинну карциному губ.

*Зміни органів травлення.*

Зниження апетиту є ранньою ознакою ХНН, іноді виникає відразу до м'яса. Спостерігають диспепсичні явища: металевий присмак у роті, нудота, тяжкість у надчеревній ділянці. Рідше хворі скаржаться на біль у животі (найчастіше у верхній частині), здуття. Блювання і пронос, які періодично виникають при тяжкій формі ХНН, призводять до виснаження і негативного азотного балансу, і при цьому знижується як безжирова маса тіла, так і маса жирової тканини. Часто виявляють пептичні виразки шлунка і ДПК, особливо у хворих, які лікуються програмним гемодіалізом. Больового синдрому може і не бути, першим проявом пептичної виразки часто є кровотеча або (рідше) перфорація.

*Ураження серцево-судинної системи.* Артеріальна гіпертензія - найчастіше ускладнення ХНН. В термінальній стадії уремії частота її сягає 90%. Відзначають зміни на очному дні. Значний набряк сітківки може призвести до її відшарування. Спазм мозкових судин може стати причиною швидкоминущої втрати зору, випадання поля зору, диплопії, знепритомнення. Триваліші спастичні стани, що призводять до набряку мозку, зумовлюють розвиток ниркової еклампсії.

Перикардит теж є загрозовим ускладненням тривалої уремії. Перикардит буває сухим (частіше) або ексудативним (має характер серозно-фібринозного або геморагічного); розвивається поступово, проявляючись шумом тертя перикарда ("похоронний дзвін", характерний для уремії) та змінами на ЕКГ. З часом розвивається застійна серцева недостатність на фоні кардіоміопатії, які можуть стати летальними.

Зміни у легенях при ХНН проявляються картиною уремічної легені (синдроми: водянка легень, уремічний набряк легень, уремічний пневмоніт).

Дихання Куссмауля (глибоке зітхаюче дихання, що спостерігається у відповідь на метаболічний ацидоз) спостерігається при уремії. Однак, спочатку більш частою і часто недооціненою скаргою у пацієнтів із прогресуючим захворюванням є задишка при фізичному навантаженні. Фізикальні дані при пневмонітах і «уремічній легені» незначні. Основним методом діагностики залишається рентгенографія. На рентгенограмі легень видно прикореневі хмароподібні тіні, що нагадують крила метеликів. На тлі уремічної легені нерідко виникає мікробна пневмонія, якій властива стерта симптоматика зтяжний стійкий перебіг, іноді приєднується плеврит (ексудативний чи фібринозний).

*Гематологічний синдром* характеризується зниженим виробленням еритропоетину і анемією (нормоцитарна та нормохромна анемія), геморагічним діатезом на фоні порушення згортання крові, підвищеною схильністю до інфекцій, гіперлейкоцитозом з лімфоцитопенією. Основними причинами анемії є недостатнє утворення еритропоетину в уражених нирках, уремічна інтоксикація, аліментарний дефіцит заліза у зв'язку з порушенням всмоктування, гемоліз і крововтрата.

Анемією у хворих із ХНН прийнято вважати зниження гемоглобіну більше ніж (95%) від нормальних значень у популяції, а саме:

- менше ніж 115 г/л у дорослих пацієток жіночої статі;
- менше ніж 135 г/л у дорослих чоловіків;
- менше ніж 120 г/л у чоловіків віком понад 70 років.

Геморагічний діатез при уремії проявляється кровоточивістю ясен, носовими, шлунково-кишковими, матковими кровотечами, появою крововиливів на шкірі та слизових. Вона проявляється зміною функції тромбоцитів. Геморагічний діатез іноді діагностують тільки під час дослідження коагулограми або в разі випадкових травм і операцій. Токсичний гіперлейкоцитоз із зсувом вліво або без нього трапляється при ХНН набагато рідше, ніж при ГНН.

*Зміни кісток і суглобів.* При уремичній остеопатії розрізняють 4 типи змін у кістках: 1) дифузний остеопороз; 2) фіброзний остеїт; 3) остеомалія; 4) остеосклероз. Найчастіше виявляють остеопороз, іноді — комбінацію цих змін. Розвиток уремичної остеопатії зумовлений: 1) гіпокальціємією, що часто поєднується з гіперфосфатемією; 2) дефіцитом вітаміну D; 3) метаболічним ацидозом; 4) вторинним гіперпаратирозом.

*Ниркова остеодистофія* розвивається у хворих із ХНН після довготривалого стану гіпокальціємії, гіперпаратирозу, метаболічного ацидозу та зниженого всмоктування кальцію в кишках.

Клінічним проявом уремичної остеопатії є біль у кістках. Він буває самостійним або виникає лише під час натискування, особливо на груднину і ребра. Ймовірні переломи кісток. Часто виявляють склеротичні зміни хребта. Кальцію фосфат випадає в осад, відкладається в кон'юнктиві, рогівці, суглобах, судинах, м'язах, шкірі, серці, сухожилках тощо. Хворі скаржаться на свербіж, м'язову слабкість; діагностують різні види аритмій, артрити, ішемію периферійних тканин тощо.

При *біохімічному дослідженні крові* виявляють підвищення рівня лужної фосфатази, зниження концентрації кальцію й підвищення - фосфору. При *рентгенологічному дослідженні* виявляють остеомалію. Особливо виражені зміни в ребрах, кістках таза, довгих трубчастих кістках.

Гіперурикемія - якщо вміст сечової кислоти становить 0,6 ммоль/л і вище, розвивається так звана ниркова подагра.

Порушення *ендокринних органів*. Вторинний гіперпаратироїдизм буває майже в усіх хворих із ХНН. Знижується або повністю зникає лібідо, у чоловіків нерідко настає імпотенція, у половини жінок спостерігають оліго- або аменорею. Знижується функція щитоподібної залози, хоча типових клінічних проявів гіпотирозу не відзначають.

*Ураження нервової системи.* Симптоматика енцефалопатії при ХНН неспецифічна. Найчастіше хворі скаржаться на зниження здатності концентрувати увагу, роздратованість, головний біль, зміну настрою (депресія чергується зі збудженням, ейфорією). Буває безсоння. Виникнення так званих уремичних психозів зумовлено переважно артеріальною гіпертензією, електролітними зсувами і медикаментозною інтоксикацією. Ці психози можуть перебігати з нав'язливими страхами, галюцинаціями, параноїдним синдромом, депресією, непритомністю. Тремор, судомні напади, ниркова еклампсія зазвичай трапляються у хворих із тривалим перебігом ХНН. У термінальній стадії розвивається кома.

Синдром уремичної полінейропатії є пізнім ускладненням ХНН. Характерне симетричне ураження дистальних відділів периферійних нервів, переважно нижніх кінцівок. Верхні кінцівки страждають рідко. Порушується чутливість - больова, температурна і особливо вібраційна. З'являються парестезії, свербіж, відчуття жару, біль, порушення рівноваги, атактична хода, болісні судоми, скорочення м'язів. Найраніше страждають м'язи—розгиначі пальців, а потім і всієї стопи.

*Метаболізм жирів, білків, вуглеводів.* При ХНН виникають виражені порушення метаболізму жирів у вигляді атерогенної гіперліпопротеїдемії. рано (при зниженні ШКФ до 80 мл/хв) виявляють гіперінсулінізм, інсулінорезистентність тканин і порушення толерантності до глюкози, тобто так званий уремичний псевдодіабет із розвитком кетоацидозу.

*Інфекційні ускладнення.* Схильність до інфекцій зумовлена зниженням продукування і порушенням функції лейкоцитів. Характерні лімфопенія та атрофія лімфоїдних органів. Інфекції перебігають без гарячки.

*Шкірні прояви.* Ураження шкіри і слизових оболонок можуть бути зумовлені анемією (блідість), порушенням гемостазу (екхімози, гематоми), вторинним гіперпаратирозом і звапненням (свербіж, сліди розчісувань), зневоднюванням (сухість, дряблість) і виснаженням. Анемія та відкладення різних пігментів (урохромів) надають шкірі характерного жовтуватого відтінку. У тяжких випадках з потом виділяється так багато сечовини, що вона кристалізується на шкірі, утворюючи ніжний білий наліт (уремична пудра).

*Порушення електролітного балансу і кислотно-основного стану.* Для хворих із ХНН характерна значна втрата натрію із сечею, що призводить до вираженого зневоднення. Спостерігають різку слабкість, сухість слизових оболонок, зниження тургору шкіри, втрату маси тіла, тахікардію. Зазвичай концентрація калію в сироватці крові хворих із ХНН в межах норми або дещо знижена. Гіпокаліємія при ХНН виникає внаслідок втрат калію із сечею і проявляється астеною, слабкістю м'язів. Для тяжкої форми ХНН характерний ацидоз. Проявом є задишка, зокрема дихання Куссмауля.

#### **Діагностика ХНН.**

Основними критеріями є: 1) стійке зниження клубочкової фільтрації; 2) стійке підвищення рівня азотних шлаків – креатиніну і сечовини - в крові; 3) анемія; 4) артеріальна гіпертензія. Всі інші прояви відповідають основній патології, що спричинила появу ХНН.

*Лабораторні показники порушення видільної функції нирок.* ХНН властиві гіпо- та ізостенурія, які супроводжуються спочатку поліурією, а в разі тривалої ХНН нормальним або зниженим діурезом, що виявляють завдяки пробі Зимницького. Основним показником порушення азотовидільної функції нирок є підвищення плазмового вмісту креатиніну. При цьому питома вага азоту сечовини в залишковому азоті крові зростає до 80—95% (у нормі 40-50%).

Більш ранньою інформативною ознакою ХНН є зниження клубочкової фільтрації, що оцінюється найчастіше за кліренсом ендogenous креатиніну.

#### **Лікування ХНН.**

**BEANS** – це акронім, зрозумілий фахівцям, задіяним у взаємодію з нефрологічними пацієнтами. Він включає основні компоненти стратегії з підтримки нирок у оптимальному стані:

- контроль артеріального тиску - Control Blood pressure
- еритропоетин - Erythropoietin
- підтримка доступності діалізу та тривалий час - Maintaining Access for long-term dialysis
- раннє звернення до нефролога - Early referral to a Nephrologist or Specialist



Лікування проводять з метою впливу на неспецифічні чинники прогресування ХНН для стабілізації процесу. Воно включає консервативну терапію (дієтотерапію та медикаментозне лікування), а на пізніх стадіях (III-IV) - інструментальні методи очищення крові: гемодіаліз, перитонеальний діаліз, гемофільтрацію, а також пересаджування нирки.

*Режим.* слід уникати переохолодження, значних фізичних та емоційних навантажень; жінкам протипоказані вагітність і пологи. У разі раптового наростання тяжкості ХНН завжди слід виключити ймовірність інфекції. Проводячи антибактеріальну терапію, варто пам'ятати, що доза ряду препаратів знижується відповідно до ШКФ.

Вибір дієти при ХНН визначається її ступенем, природними темпами прогресування і має відповідати таким вимогам: 1) обмеження білка при достатньому введенні незамінних амінокислот; 2) достатня енергетична цінність 3) включення до дієти фруктів і овочів 4) належне кулінарне оброблення продуктів, що сприяє поліпшенню апетиту пацієнта 5) обмеження в дієті фосфатів. Кількість уживаної рідини має дорівнювати діурезові за попередню добу + 300—400 мл (екстраренальна втрата води). Вживання рідини сприяє виведенню уремічних токсинів, запобігає дегідратації, зменшує синтез вазоконстрикторних простагландинів. Кількість кухонної солі дещо обмежують.

При гіперкаліємії необхідна медикаментозна корекція: йонообмінні смоли (резоніум); 500 мл 5% розчину глюкози + 8 ОД інсуліну в/в; кальцію глюконат в/в; натрію гідрокарбонат в/в.

*Медикаментозна терапія.* у хворих із ХНН протипоказане застосування нефро- і ототоксичних антибіотиків (особливо гентаміцину, меншою мірою — стрептоміцину та цефалоспоринів), сульфаніламідних препаратів, нітрофуранів. При інфекційних ускладненнях рекомендують призначати бензилпеніцилін, ампіцилін, оксацилін, еритроміцин, левоміцетин та інші макроліди, при цьому дозу препаратів слід зменшити у 2 рази, а в термінальній стадії ХНН і більше, а також збільшити інтервал між парентеральним або пероральним застосуванням лікарських засобів.

Дозу серцевих глікозидів при ХНН знижують у 2-3 рази. При тривалому перебігу ХНН протипоказані глюкокортикостероїди, цитостатичні препарати, імуносупресанти та антикоагулянти. Варто утримуватися від тривалого застосування анальгетиків та НПЗП через їхню нефротоксичність.

*Медикаментозна корекція порушень водно-електролітного балансу.* Застосування фуросеміду показане, якщо виявляють артеріальну гіпертензію, гіпергідратацію, набряки, серцеву недостатність, уремічний пневмоніт. Екскреторна функція нирок підвищується також під впливом в/в інфузій ізотонічного або гіпертонічного розчину натрію хлориду. При метаболічному ацидозі – в/в вливання натрію бікарбонату. Хворим із ХНН II і гірше показане парентеральне харчування, яке знижує катаболізм білків (жирові емульсії: ліпомаїз (емульсія соєвої олії), інтраліпід, ліпофунгін)

*Антигіпертензивна терапія.* Іноді зниження АТ вдається досягти завдяки зменшенню вмісту кухонної солі в їжі. Однак частіше доводиться призначати



медикаментозну терапію, зокрема петльові діуретики (фуросемід та ін.). Їх часто поєднують із периферійними вазодилататорами (апресин або гідралазин),  $\alpha$ -адреноблокаторами (празозин), антагоністами кальцію (ніфедипін, фенігідин; верапаміл, фіноптин). Застосовують інгібітори АПФ: каптоприл, еналаприл, лізиноприл, периндоприл. Важливі антагоністи рецепторів ангіотензину II. Препаратами третього ряду є недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (дилтіазем).

*Корекція анемії.* При рівні гемоглобіну 80 г/л і вище немає потреби у спеціальних заходах. При більш вираженій анемізації призначають звичайні дози препаратів заліза (глоберон по 1-2 таблетки вранці) і, за показаннями, ціанокобаламін. Поряд із залізом призначають андрогени (концентровані препарати тестостерону - сустенон, тестенат), які стимулюють утворення еритропоєтину, синтез гемоглобіну та проліферацію стовбурових клітин у кістковому мозку. Для патогенетичної терапії анемії при ХНН застосовують препарати еритропоєтину: епоєтин альфа (епрекс (Eprex), епоєтин (Epoetin)); епоєтин бета (неорекормон (Neorecormon)); дарбепоєтин альфа - аранесп (Aranesp), метокси поліетиленгліколь-епоєтин бета - мірцера (Mirsera).

У разі зниження рівня гемоглобіну до 60 г/л потрібно переливати кров (свіжу еритроцитну масу).

Щоб зменшити *засвоєння фосфору*, рекомендують в/в вводити великі дози кальцію глюконату та вживати кальцію карбонат. З цією ж метою використовують аналоги вітаміну D (ергокальциферол та більш ефективні препарати — 1,25-дигідрокальциферол, кальцифедіол або кальцифтріол).

При *ентеросорбції* через кишкову стінку відбувається зворотний пасаж уремічних токсинів, виділяються токсичні речовини, що утворюються в кишках (аміак), модифікується ліпідний склад хімусу тощо. Водночас використання ентросорбентів призводить до сорбції не тільки токсичних речовин, а й вітамінів, лікарських препаратів, амінокислот та ін., особливо в разі тривалого застосування. З метою ентросорбції використовують сорбенти:

- 1) *вугільні*: активоване вугілля; карбовіт; антрален; белосорб-П;
- 2) *кремнійорганічні*: ентросгель; сорбігель;
- 3) *полівінілпіролідон*: ентеродез;
- 4) *рослинного походження*: поліфепан; целюлоза мікрокристалічна.

При ентросорбції слід пам'ятати: одночасне призначення засобів з лікарськими препаратами виключається. Паралельно необхідно призначати полівітамінно-мінеральні комплекси (дуовіт, мультитабс, оліговіт та ін.)

*Дезінтоксикаційна та інші види симптоматичної терапії.* Введення фізрозчину, реосорбілакту, реополіглюкіну справляє детоксикаційну дію, поліпшує загальний стан хворих, зменшує вираженість диспепсичного синдрому. Сприятливий ефект при диспепсії дає промивання шлунка, тонкої і товстої кишок.

Як гіпоазотемічні засоби використовують фітопрепарати: хофітол; леспенефрил; леспефлан; байкамін; нефритол.

Консервативні методи лікування на пізніх етапах ХНН малоефективні, тому слід застосовувати замісні методи лікування: гемодіаліз, перитонеальний

діаліз, гемофільтрацію. Ці методи часто бувають підготовчим етапом до пересадження нирки.

Діалізне лікування може бути стаціонарним або домашнім. Для проведення гемодіалізу застосовують апарати "штучна нирка", найефективніші з яких дають змогу скоротити час процедури до 3-4 год, і їх можна використовувати для проведення діалізу в домашніх умовах. Останнім часом намітилася тенденція до скорочення часу проведення діалізу до 4 год через день.

*Гемофільтрація* - це метод очищення крові шляхом фільтрації через щільні мембрани з високою пористістю, здатні витримувати вищий гідростатичний тиск, ніж при звичайному діалізі. Її застосовують переважно у хворих із нирковою недостатністю з об'ємним перевантаженням, яким не потрібен гемодіаліз.

*Застосування перитонеального діалізу* ґрунтується на тому, що кровоносні судини нутрощевої очеревини відділені від її порожнини лише тонким шаром мезотелію, загальна площа якого становить 1-2 м<sup>2</sup>.

*Трансплантація нирки* за своєю ефективністю значно переважає діаліз, оскільки відкриває можливість для відновлення всіх функцій здорових нирок і нормалізації властивих уремії порушень обміну речовин.

#### ***Догляд за ротовою порожниною та стоматологічна тактика.***

*До лікування:*

- Визначте графік діалізу та лікуйте пацієнта на наступний день.
- Консультуйтеся з нефрологом пацієнта щодо останніх лабораторних аналізів і обговорюйте антибіотикопрофілактику.
- Визначте руку з судинним доступом і його тип; занотуйте в карті пацієнта і уникайте вимірювання тиску/ін'єкцій на цій руці.
- Оцініть пацієнта на наявність гіпертонії/гіпотонії. Розгляньте можливість седативної премедикації для пацієнтів з гіпертонією.
- Використовуйте передопераційні гемостатичні засоби при необхідності. Транексамова кислота (антифібринолітичний засіб), що застосовується у вигляді полоскання рота або просоченої марлі, значно знижує операційні та післяопераційні кровотечі. Ретельне виконання процедур, первинне закриття та місцеві гемостатичні засоби, такі як мікрофібрилярний колаген і окислена регенована целюлоза, стали частиною стандартної практики у даного контингенту хворих.
- Визначте основну причину ниркової недостатності (основне захворювання може вплинути на надання допомоги).
- Отримуйте щорічні стоматологічні рентгенограми для встановлення наявності та відстеження проявів ниркової остеодистрофії.
- Переглядайте аналізи пацієнтів, зокрема, серологію на HBV, HCV і антитіла до ВІЛ.

*Під час лікування:*

- Проведіть ретельний анамнез і фізичний огляд для оцінки візуальних проявів у ротовій порожнині.

- Активно усувайте потенційні джерела інфекції/бактеріємії.
  - Використовуйте додаткові гемостатичні засоби під час пародонтальних хірургічних процедур.
  - Забезпечте пацієнту комфортну позицію в стоматологічному кріслі.
  - Дозволяйте пацієнту ходити або стояти під час довготривалих процедур.
- Після лікування:*
- Використовуйте післяопераційні гемостатичні засоби.
  - Заохочуйте до ретельного догляду за ротовою порожниною вдома.
  - Впровадьте корекцію ксеростомії.
  - Розгляньте можливість використання післяопераційних антибіотиків після травматичних процедур.
  - Уникайте використання препаратів, що пригнічують дихання, при наявності важкої анемії.
  - Корируйте дози післяопераційних препаратів залежно від ступеня ниркової недостатності.
  - Забезпечте рутинне підтримуюче обслуговування.
  - перевіряйте інструкції всіх препаратів, які призначаєте, з огляду на особливості фармакокінетики: кліренс нирками тощо!

### ***Лікування змін у ротовій порожнині та стоматологічна тактика.***

Пацієнти з ХНН потребують особливої уваги стоматолога не лише через зміни ротової порожнини на фоні соматичної патології чи ускладнення від її лікування, а і завдяки можливості виникнення ряду труднощів при виконанні стоматологічних маніпуляцій.

Лікування *уремічних стоматитів та ксеростомії* симптоматичне. Деякі місцеві лікувальні заходи можуть полегшити стан хворих: полоскання, аплікації олійних розчинів, ретельна гігієна.

Розроблено 3 види фармакологічних коригуючих засобів:

- 1) замінники слини («штучна слина») на основі карбоксиметилцелюлози (гландосан, салівак, люборант, салілез) чи свинячого шлункового муцину (Saliva Orthana®). Існують також безалкогольні ополіскувачі (BioXtra® and Biotène®).
- 2) зволожуючі гелі (Oralbalance® , BioXtra® тощо)
- 3) неспецифічна стимуляція слиноутворення (пастилки чи безцукрові жуйки типу Salivex®), або ж фармакологічна стимуляція (пілокарпін).

Всі пацієнти, які проходять процедури діалізу, отримують антикоагулянти прямої дії (для кращого плину крові через апарат і підтримки венозного доступу). Серед них надають перевагу гепарину. Його високий рівень у крові зберігається не менше 4 годин після закінчення процедури гемодіалізу. Будь-які втручання у цей час супроводжуватимуться значними крововтратами. Тому перед проведенням стоматологічних процедур слід провести коагулограму і отримати консультацію нефролога щодо кращого способу попередити кровотечу.

Стоматолог не повинен забувати, що процедури гемодіалізу суттєво підвищують для пацієнта ризик інфікування ВІЛ, вірусами гепатиту В і С, а також мікобактеріями туберкульозу. Тому періодичне лабораторне тестування на предмет вірусоносійства необхідне не лише для пацієнта, але й для попередження перехресного інфікування у кабінеті стоматолога.

З метою *попередження кровотечі* після екстракції зуба лунку потрібно затампонувати і накладати шви. Інші варіанти – використання оксидованої целюлози, волокон колагену, використання вітаміну К, полоскання ротової порожнини антифібринолітичними засобами (транек – транексамова кислота, циклокапрони).

Стоматологічному лікуванню пацієнта має передувати *антимікробне* (профілактична антибіотикотерапія), яке узгоджується з лікарем-нефрологом. Якщо від нього не отримано заперечень - стандартом для ведення хворих вважають рекомендацію Американської Серцевої Асоціації із запобігання розвитку інфекційного ендокардиту: 2 г амоксициліну перорально за годину до стоматологічного втручання. Якщо у пацієнта алергія на пеніцилін, препаратом вибору стає кліндаміцин (600 мг перорально за годину до втручання). У випадку виявлення активного вогнища інфекції (періодонтальний абсцес тощо) – прийом антибіотика повторюють після процедури.

Застосування *нестероїдних знеболювальних* засобів протипоказане. Перевага надається опіатним препаратам, які не виводяться нирками. Всі процедури. Які потребують знечулення, проводять із застосуванням локальних анестетиків без вазоконстрикторів, оскільки ХНН здебільшого супроводжується високим артеріальним тиском.

Нефрологічні хворі часто й довго перебувають у стаціонарі. У зв'язку з цим їм необхідна *ретельна санація* ротової порожнини, виявлення одонтогенних осередків інфекції, розробка плану індивідуальних профілактичних заходів.

Зниження швидкості слиновиділення за ХНН призводить до інтенсивнішого відкладення зубного каменя. Індивідуальна гігієна мусить бути ретельною (після кожного приймання їжі) та ощадною (використання методів чистки Рейте чи Чартера).

Зниження кліренсу виведення фторидів вимагає обмеження споживання солі і індивідуального дозування фторпрепаратів (з обов'язковим моніторингом виведення фторидів) чи корекції раціону харчування з метою харчової компенсації фторидів. Оскільки ендогенне застосування фторидів обмежене, необхідно частіше, не рідше 3 на рік, місцеве (екзогенне) їх використання у вигляді лаків, гелів, полоскань, показано проведення герметизації фіссур.

При імуносупресивній терапії знижується кількість тромбоцитів в периферійній крові, що підвищує ризик кровотеч під час проведення гігієни ротової порожнини. Так, при рівні менше 50 тис/мл показано протирання і полоскання хлоргексидином; при вмісті тромбоцитів понад 50 тис/мл - чистка м'якою щіткою.

Під час підготовки пацієнта до трансплантації нирки стоматолог проводить огляд і санацію ротової порожнини. Лікування має бути радикальним, видаленню підлягають зуби з ураженою пульпою. Також показами до екстракції зубів перед трансплантацією є:

- 4) рухливість зуба (періодонтальна кишеня понад 5-6 мм)
- 5) зуби з ендо-періодонтальними рпоблемами
- 6) зуби з періапикальними ураженнями
- 7) зуби з надто глибоким карієсом

Особливу увагу звертають на наявність гінгівітів. У випадку носіння коригуючих брекетів тощо – їх радять видалити, оскільки прийом ряду цитостатиків після операції (зокрема, циклоспорину) часто спричиняє гіперпластичний гінгівіт. Вживлення імплантів радять провести або задовго до трансплантації нирки (за проміжок часу, достатній для остеоінтеграції), або відстрочити на невизначений час.

#### Після проведення трансплантації нирок:

Перші 6 місяців: контроль ротової порожнини на предмет приєднання опортуністичних інфекцій чи мікозів на фоні масивної імуносупресивної терапії; попередження кровотеч при втручаннях; превентивна антибіотикотерапія; гігієна ротової порожнини та гігієна харчування (вживання гомогенізованої їжі, припинення паління тощо). Стоматологічні втручання лише за вузькими показами. Лікування гіперпластичного гінгівіту.

Через 6 місяців: розширюється спектр стоматологічних маніпуляцій, які не протипоказані хворому. Нагадується про гігієнічні вимоги щодо санації ротової порожнини. Проводиться регулярний огляд на предмет ускладнень імуносупресивної терапії.

**Прогноз.** перебіг ХНН може мати тривалі періоди стабілізації або закінчуватися блискавичним погіршенням функціонального стану нирок і раптовою смертю на тлі інфекції, травми, оперативного втручання тощо. Без трансплантації нирки і програмного гемодіалізу прогноз для життя несприятливий, особливо у віці понад 45 років.

**Профілактика.** Первинна профілактика ХНН полягає в ранній діагностиці і активному лікуванні захворювань нирок, які можуть призвести до її виникнення. Вторинна профілактика передбачає запобігання прогресуванню недостатності нирок.

#### **- Контрольні питання:**

1. Етіологія та патогенез гострої та хронічної ниркової недостатності
2. Клінічна картина гострої та хронічної ниркової недостатності.
3. Принципи і методи діагностики гострої та хронічної ниркової недостатності.
4. Загальні принципи лікування гострої та хронічної ниркової недостатності.
5. Профілактика, лікарсько-трудова експертиза при хронічній нирковій недостатності.
6. Прояви ниркової недостатності у ротовій порожнині: механізми розвитку, клінічна картина.
7. Особливості стоматологічної тактики за ниркової недостатності.

#### **4. ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ. СУЧАСНА КЛАСИФІКАЦІЯ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА. НАЦІОНАЛЬНА ПРОГРАМА «ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ»**

На сьогодні цукровий діабет є однією з головних медико-соціальних проблем сучасного суспільства. Увагу вчених до даного захворювання викликає його поширеність, а також незворотність, постійне прогресування, глобальність і тяжкість ускладнень. Цукровий діабет посідає третє місце у світі після серцево-судинних та онкологічних захворювань. За даними різних джерел, у світі нараховується від 120 до 180 млн. хворих на цукровий діабет, що становить 2-3 % від всього населення планети. Кожні 15 років очікується дворазове збільшення кількості таких осіб.

Треба відмітити високу частоту уражень органів ротової порожнини (до 90%) при цукровому діабеті, яка супроводжується ураженням мікросудинної системи, резорбцією кісткової тканини, зниженням місцевих імунних реакцій, що, у свою чергу, призводить до зменшення витривалості тканин пародонта – звичайне жувальне навантаження стає травматичним для тканин пародонта та опорних зубів. Після хірургічного втручання, внаслідок ангіопатії, зниження імунобіологічних властивостей організму, спостерігається сповільнений процес загоєння рани і розвиток інфекції. Окрім того, лікар-стоматолог зобов'язаний пам'ятати про можливість розвитку у своїх пацієнтів невідкладних станів –діабетичної коми, і вміти надати невідкладну допомогу.

**Визначення.** *Цукровий діабет (ЦД)– це група метаболічних захворювань, що характеризується хронічною гіперглікемією, яка виникає внаслідок дефектів секреції інсуліну, дії інсуліну або обох факторів.*

*Діагностика цукрового діабету включає наступні критерії:*

1. Глюкоза плазми натще: рівень глюкози натще  $\geq 7.0$  ммоль/л (126 мг/дл).
2. Глюкоза плазми через 2 години після прийому 75 г глюкози (тест на толерантність до глюкози): рівень глюкози  $\geq 11.1$  ммоль/л (200 мг/дл).
3. Глікований гемоглобін (HbA1c): рівень HbA1c  $\geq 6.5\%$ .
4. Випадковий рівень глюкози плазми: рівень глюкози  $\geq 11.1$  ммоль/л (200 мг/дл) у поєднанні з класичними симптомами гіперглікемії або гіперглікемічного кризу.

Національна програма «Цукровий діабет» в Україні спрямована на боротьбу з поширенням цукрового діабету, покращення якості життя хворих та зниження смертності від ускладнень цієї хвороби. Програма включає низку заходів з профілактики, діагностики, лікування та реабілітації хворих на цукровий діабет. Основні положення програми включають:

##### **1. Профілактика:**

- Проведення освітніх кампаній з метою підвищення обізнаності населення про фактори ризику цукрового діабету.
- Підтримка здорового способу життя, включаючи раціональне харчування та фізичну активність.

##### **2. Раннє виявлення та діагностика:**

- Регулярні медичні огляди для раннього виявлення цукрового діабету серед населення.
- Впровадження скринінгових програм для осіб з підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету.

### 3. Лікування:

- Забезпечення доступу до інсуліну та інших необхідних ліків для лікування цукрового діабету.
- Впровадження сучасних методів лікування та моніторингу захворювання.
- Підготовка медичних працівників щодо сучасних стандартів лікування цукрового діабету.

### 4. Реабілітація та підтримка:

- Надання психологічної підтримки хворим на цукровий діабет та їхнім родинам.
- Організація навчальних програм для пацієнтів щодо самоконтролю та управління захворюванням.
- Розробка та впровадження програм реабілітації для хворих на цукровий діабет.

### 5. Моніторинг та дослідження:

- Ведення реєстрів хворих на цукровий діабет для моніторингу захворюваності та ефективності лікування.
- Підтримка наукових досліджень у сфері діабетології для вдосконалення методів профілактики та лікування.

Ця програма спрямована на забезпечення системного підходу до боротьби з цукровим діабетом на національному рівні та покращення якості медичних послуг для хворих на це захворювання.

**Епідеміологія та фактори ризику цукрового діабету.** ЦД – одне з найпоширеніших захворювань, з кожним роком частота його неухильно зростає. Поширеність ЦД пов'язують зі зміною факторів зовнішнього середовища (екологічне забруднення, якісна зміна харчових продуктів з використанням великої кількості хімічних складових), особливостями популяцій (генетичними, демографічними) і високою концентрацією в них факторів ризику захворювання (метаболічний синдром та його складові - надмірна маса тіла, артеріальна гіпертензія, значна частота серцево - судинних захворювань, порушення ліпідного обміну тощо). Частота виявлення першого типу складає 20%, поширеність ЦД другого типу - 80% від числа усіх хворих.

У більшості країн Європи ураженість діабетом становить 2-4% обстеженої популяції, а число осіб з прихованим захворюванням перевищує число зареєстрованих у 2-3 рази. Загальна кількість хворих на планеті у 2000 році досягла 175 млн. чоловік.

**Етіологія.** ЦД визнано поліетіологічним мультифакторним захворюванням. Основними чинниками генезу вважають:

1. Спадковість – генетично обумовлена слабкість β-клітин Лангерганса підшлункової залози; недосконалість процесів синтезу, секреції чи транспорту інсуліну, або відсутність інсулінових рецепторів у тканинах.

2. Автоімунний генез ЦД (доведено у хворих з поєднаною аутоімунною патологією, тиреоїдитом Хашимото, ідіопатичною формою хвороби Адісона). Антитіла до інсулін-продукуючих клітин острівців Лангерганса зменшують їх кількість до критичного рівня.

3. Вірусне ураження інсулярного апарату підшлункової залози (провокаторами можуть стати вірус Коксакі, гепатотропні віруси В і С, вірус епідемічного паротиту).

4. Панкреатит гострий (2% випадків) і хронічний (20 – 40% випадків).

5. Систематичний або різкий вплив контрінсулярних гормонів (гіпофізу, щитовидної залози), кортикостероїдів, катехоламінів (стресорний ЦД).

6. Гемохроматоз – відкладення в органах і тканинах гемосидерину з наступним розвитком сполучної тканини в печінці, підшлунковій залозі, шкірі. У даному випадку ЦД резистентний до лікування інсуліном.

#### ***Фактори ризику щодо виникнення ЦД:***

1. ожиріння;
2. наявність серцево – судинних захворювань;
3. жінки, що народжують дітей з масою більше 4 кг; мертвонароджуваність;
4. хронічні психоемоційні розлади;
5. гіперліпідемії, ксантелазми, ксантоми;
6. схильність до гнійничкових захворювань;
7. вагітність;
8. переїдання;

**Патогенез.** ЦД виникає на тлі інсулінової недостатності – абсолютної (зменшена його продукція) або відносної (нечутливість тканин до інсуліну за його нормального вмісту). Дефіцит інсулярного впливу в організмі призводить до порушення всіх видів обміну речовин:

1. Порушується проникнення глюкози в клітину, її перетворення в глюкозо–6-фосфат із звільненням енергії;

2. Порушується утворення глікогену, відкладання його в печінці, м'язах, серці.

3. Порушується синтез ліпідів і підвищується ліполіз, нагромаджуються неетерифіковані жирні кислоти (НЕЖК), кетоніві тіла, які отруюють організм, зростає рівень  $\beta$ -ліпопротеїдів низької і дуже низької густини та холестерину.

4. Підвищується глюконеогенез, знижується синтез білків;

5. При відсутності інсуліну не засвоюється фосфор, калій, магній;

6. Недостатня дія інших анаболічних гормонів – соматотропного гормону, андрогенів, естрогенів.

Отже, дефіцит інсуліну - абсолютний або відносний - веде до невикористання глюкози, яка в надлишку циркулює в крові, поступає в сечу, викликаючи важку симптоматику. Чим глибші розлади вуглеводного обміну, тим більші зміни в обміні ліпідів, білків, води і електролітів.



## Класифікація.

**1. Цукровий діабет 1 типу** - (раніше відомий як інсулінозалежний або ювенільний діабет) характеризується абсолютним дефіцитом інсуліну через аутоімунне знищення  $\beta$ -клітин підшлункової залози.

**2. Цукровий діабет 2 типу** - (раніше відомий як інсулінонезалежний або діабет дорослих) характеризується інсулінорезистентністю та відносним дефіцитом інсуліну. Це найбільш поширений тип цукрового діабету.

**3. Гестаційний цукровий діабет** - виникає під час вагітності і зазвичай зникає після пологів. Однак жінки, які мали гестаційний діабет, мають підвищений ризик розвитку цукрового діабету 2 типу в майбутньому.

**4. Інші специфічні типи цукрового діабету** - ця категорія включає діабет, який виникає внаслідок інших захворювань або станів, зокрема:

- *Генетичні дефекти функції  $\beta$ -клітин* (наприклад, MODY - maturity onset diabetes of the young).
- *Генетичні дефекти дії інсуліну.*
- *Захворювання екзокринної частини підшлункової залози* (наприклад, панкреатит, муковісцидоз).
- *Ендокринопатії* (наприклад, синдром Кушинга, акромегалія).
- *Індукований діабет, індукований лікарськими засобами або хімікатами* (наприклад, глюкокортикоїди, тiazиди).
- *Інфекції* (наприклад, вроджена краснуха, цитомегаловірус).
- *Незвичайні форми імуноопосередкованого діабету.*

### **5. Переддіабет:**

- *Порушення глікози натщесерце* (ІФГ - impaired fasting glucose).
- *Порушення толерантності до глікози* (ІГТ - impaired glucose tolerance).

### **II. Ступені тяжкості діабету**

1. Легкий (I ступінь); 2. середній (II ступінь); 3. важкий (III ступінь).

**III. Стан компенсації:** 1. компенсація; 2. субкомпенсація; 3. декомпенсація.

### **IV. Наявність діабетичних ангіопатій** (I, II, III стадія) і нейропатій:

1. Мікроангіопатії (ретинопатія, нефропатія, капілярнопатія нижніх кінцівок чи іншої локалізації)

2. Макроангіопатія з переважним ураженням судин серця, мозку, ніг або іншої локалізації.

3. Універсальна мікро- та макроангіопатія.

4. Полінейропатія (периферійна, автономна, вісцеральна).

5. Енцефалопатія.

**V. Ураження інших органів і систем** (гепатоз, катаракта, дермопатія, остеоартропатія тощо)

### **VII. Гостре ускладнення діабету.**

1. Гіперкетонемічна кома.

2. Гіперосмолярна кома.

3. Гіперлактацидемічна кома.

4. Гіпоглікемічна кома.

*Легкий перебіг* (I ступінь) - невисокий рівень глікемії, яка не перевищує 8 ммоль/л натще, коли немає значних коливань вмісту цукру в крові протягом доби, незначна добова глюкозурія (від слідів до 20 г/л). Стан компенсації підтримується за допомогою дієтотерапії. При легкій формі діабету у хворого можуть діагностуватися ангіонейропатії доклінічної і функціональної стадії.

*ЦД середнього ступеня тяжкості* (II) – для нього, як правило, характерна глікемія натще не вище 14 ммоль/л, коливання глікемії протягом доби, добова глюкозурія не вище 40 г/л, можливий епізодичний розвиток кетозу або кетоацидозу. Компенсації діабету досягають прийомом цукрознижувальних пероральних засобів або введенням інсуліну (в разі розвитку вторинної сульфамідорезистентності) у дозах, які не перевищують 40 ОД на добу. У хворих можуть виявляти діабетичні ангіонейропатії різної локалізації та функціональної стадії.

*Важкий перебіг.* Важкий (III ступінь) діабету характеризується високими рівнями глікемії (натще понад 14 ммоль/л), значними коливаннями вмісту цукру в крові протягом доби, високим рівнем глюкозурії (понад 40-50 г/л) та різними діабетичними ангіонейропатіями. Хворі потребують постійної інсулінотерапії в дозах 60 ОД і більше.

#### ***Класифікація за ступенем компенсації вуглеводного обміну***

- Фаза компенсації
- Фаза субкомпенсації
- Фаза декомпенсації

*Компенсована фаза* - це добрий стан хворого, у якого на фоні лікування досягнуто нормальних показників глюкози в крові і повної відсутності в сечі. При *субкомпенсованій* фазі рівень глюкози крові не перевищує 13,9 ммоль/л, добова втрата цукру із сечею становить не більше 50 г та в сечі повністю відсутній ацетон. *Декомпенсована* форма діабету характеризується найважчим перебігом - незважаючи на лікування, рівень цукру піднімається вище 13,9 ммоль/л, втрата глюкози з сечею за добу перевищує 50 г й у сечі з'являється ацетон. Найбільша небезпека декомпенсації полягає в можливості розвитку гіперглікемічної коми.

***Клінічна картина.*** До основних симптомів належать:

1. *Поліурія* - Проявляється частим рясним сечовипусканням, в тому числі і в нічний час, внаслідок підвищеного осмотичного тиску сечі за рахунок розчиненої в ній глюкози (в нормі глюкоза в сечі відсутня, а кожен грам глюкози забирає з собою 20 мл води).

2. *Полідипсія* (постійна невгамовна жага) — обумовлена значними втратами води із сечею та підвищенням осмотичного тиску крові.

3. *Поліфагія* - постійний невгамовний голод. Цей симптом викликаний порушенням обміну речовин при діабеті, а саме нездатністю клітин поглинати і переробляти глюкозу за відсутності інсуліну.

4. *Схуднення* (особливо характерно для діабету першого типу) — частий симптом діабету, який розвивається незважаючи на підвищений апетит хворих.

Схуднення (і навіть виснаження) обумовлено підвищеним катаболізмом білків та жирів через виключення глюкози з енергетичного обміну клітин.

Основні симптоми найхарактерніші для діабету 1-го типу. Вони розвиваються гостро. Пацієнти, як правило, можуть точно назвати дату або період їх появи.

До *вторинних симптомів* відносяться малоспецифічні клінічні ознаки, що розвиваються повільно впродовж тривалого часу. Ці симптоми характерні для діабету як 1-го, так і 2-го типу:

- свербіж шкіри та слизових оболонок (вагінальний свербіж),
- сухість у роті,
- загальна м'язова слабкість,
- головний біль,
- запальні ураження шкіри, що важко піддаються лікуванню,
- порушення зору,
- наявність ацетону в сечі при діабеті 1-го типу.

При збиранні *анамнезу* у хворого слід детально розпитати про наявність у найближчих родичів ЦД, ожиріння, атеросклерозу. Важливо знати можливі причини або провокуючі фактори: гострі і хронічні інфекції, особливо вірусні, психічні травми, переїдання та ін.

При *огляді* можна виявити ряд особливостей. У хворих молодого віку частіше виявляється виснаження, а у 60-70 % похилого віку – ожиріння, для якого характерне відкладання жиру здебільшого на верхній половині тулуба. Зустрічається генералізована атрофія підшкірно-жирової основи – ліпоатрофічний діабет (синдром Лоренса).

Для хворих молодого віку, частіше при діабеті типу 1, характерний рум'янець на щоках, чолі, підборідді (діабетичний рубеоз), рецидивуючі гнійничкові та грибкові ураження шкіри, жовтушність долонь і підошов (ксантоз), виражена сухість, знижений тургор шкіри (діабетичний ксероз). В осіб старшого віку на повіках з'являються підшкірні жовтуваті нашарування (ксантоми і ксантелазми, рис. 13).

У найбільш травматичних місцях ніг, ліктів виникає ліпоїдний некробіоз – неболючі, як правило, червоно-фіолетові вузлики, які мають тенденцію до розростання з утворенням у центрі виразки (рис. 14). На поверхні ураженої шкіри розвивається капілярна сітка або телеангіектазії. У місцях введення інсуліну може зникати підшкірно-жирова основа або з'являються ущільнення та інфільтрації (ліподистрофії). При стійкій глюкозурії зовнішні статеві органи з набряком, болючі, синюшні, з сірими нашаруваннями, трапляються ерозії та екскоріації.

#### ***Прояви діабету зі сторони органів і систем.***

*Кістково – суглобова система.* підвищене колагеноутворення обумовлює періартрит плечового суглобу, обмеження рухливості суглобів (діабетична хайропатія); тендо–синовіїти м'язів згиначів; контрактуру Дюпюїтрена. Трапляються частіше відкладання кристалів пірофосфатів кальцію, подагра, септичний артрит і остеомієліт.

Специфічним для ЦД ураженням суглобової системи є *резорбтивна остеоартропатія*. Причиною її є порушення мікроциркуляції в поєднанні з вісцеральною нейропатією, на фоні переохолодження й інфікування ступні. Рентгенологічно зміни в кістках нагадують такі при ревматоїдному артриті. Вказаний симптомокомплекс називають діабетичною ступнею.

*Система дихання*: при ЦД спостерігається схильність до розвитку гострих респіраторних інфекцій, бронхітів, пневмоній, гнійних процесів, а також туберкульозу легень. Серед хворих на ЦД захворюваність на туберкульоз у 4-9 разів вища порівняно зі здоровими людьми. Особливістю перебігу туберкульозу є розвиток процесу у II сегменті верхньої долі, схильність до інфільтративних вогнищ, деструкції з утворенням “німих” каверн.

*Система травлення*: при ЦД знижується кислотоутворююча і ферментативна функція шлунка і кишківника, спостерігаються розлади моторики зі зниженням тону і перистальтики, які спричинені основним захворюванням. У хворих формуються хронічні гастрити, дуоденіти, коліти. Важким проявом діабетичної вісцеральної нейропатії є діабетична ентеропатія, для якої характерний багаторазовий (18-20 разів на добу) рідкий стілець протягом дня і, особливо, вночі. За діабету I типу часто розвивається синдром діабетичної нейропатичної кахексії. Патологія травного апарату підсилюється ураженням гепатобіліарної системи – жировим гепатозом, що піддається зворотному розвитку при компенсації діабету. В іншому випадку можливе прогресування і трансформація гепатозу в цироз печінки.

*Сечовидільна система*: специфічним для ЦД є розвиток діабетичного гломерулосклерозу. Крім нього, хворі на ЦД часто страждають інфекційно-запальними захворюваннями нирок і сечових шляхів. Вважають, що сприятливі умови для розмноження бактерій у сечових шляхах створює присутність глюкози в сечі. Хронічний пієлонефрит у хворих на ЦД зустрічається у 4-5 разів частіше, ніж у загальній популяції.

*Нервова система* при ЦД уражена у 56% хворих. Енцефалопатія характеризується різноманітними проявами - від функціональних у вигляді психопатологічних неврозоподібних станів з переважним ураженням емоційної сфери (астенічний, іпохондричний синдроми) до вогнищевої, пірамідної і мозочкової симптоматики, деменції. Часті гіпоглікемії – найбільш сприятливі для розвитку важких форм енцефалопатії. Частіше спостерігаються явища діабетичної периферійної нейропатії у вигляді симетричних уражень дистальних відділів нижніх і верхніх кінцівок. Основними ознаками виступають біль, який підсилюється в спокої, особливо вночі, а також парестезії (відчуття затерпlosti, повзання мурашок, поколювання, втрати чутливості) і корчі. При об'єктивному обстеженні виявляють зниження або відсутність сухожильних рефлексів, втрату чутливості, в тому числі глибокої. Прояви вегетативної нейропатії зводяться до дизуричних змін, нетримання сечі або її гострих затримок, що пов'язано з нейропатією сечового міхура. Зниження потенції виявляється у 70% чоловіків, хворих на ЦД.

*Діабетичні ангіопатії* - це генералізоване ураження кровоносних судин при ЦД, що поширюється на дрібні судини (мікроангіопатії), та судини

середнього і великого калібру (макроангіопатії). Зміни в дрібних судинах (артеріолах, капілярах, венулах) носять специфічний характер, а ураження великих судин розцінюються як ранній і поширений атеросклероз.

Мікроангіопатія проявляється потовщенням базальної мембрани капілярів, проліферацією ендотелію і відкладенням у стінці судин глікопротеїдних речовин. Мікроангіопатії виявляються на ранніх етапах розвитку ЦД.

Макроангіопатія не відрізняється від атеросклерозу, що зустрічається в осіб, не хворих на діабет, але вона розвивається на 10 років раніше, тобто в більш молодому віці, і перебігає важче.

### ***Клінічна класифікація діабетичних ангіопатій***

#### ***I. Мікроангіопатія:***

1. Нефропатія: доклінічна стадія; пренефротична стадія; нефротична стадія; нефросклеротична стадія.

2. Ретинопатія: стадія ангіопатії сітківки; стадія простої ретинопатії; стадія проліферативної ретинопатії;

3. Мікроангіопатія нижніх кінцівок: доклінічна стадія; функціональна стадія; органічна стадія; виразково-некротична, гангренозна стадія

4. Генералізована мікроангіопатія, в тому числі мікроангіопатія шкіри, м'язів, внутрішніх органів.

#### ***II. Макроангіопатія(атеросклероз):***

1. Аорти і коронарних судин; 2. церебральних судин; 3. периферійних судин; 4. генералізований атеросклероз.

III. *Універсальна діабетична ангіопатія* (поєднання мікро- і макроангіопатії).

*Діабетична ретинопатія* є основною причиною сліпоти, діагностується в 1 з 4-5 хворих на ЦД. Серед факторів, які впливають на частоту ретинопатії, можна виділити тривалість ЦД, стан компенсації, порушення ліпідного обміну, ураження нирок, артеріальну гіпертензію.

*Діабетична нефропатія* спочатку проявляється мікроальбумінурією, яка через декілька років стає масивною, викликаючи нефротичний синдром з периферійними набряками і гіпертензією, а в нефросклеротичній стадії ускладнюється хронічною нирковою недостатністю (синдромом Кіммельштіль - Уілсона. Уремія виникає в середньому через 3 – 4 роки після появи азотемії.

*Ангіопатії нижніх кінцівок* завершуються глибокими трофічними порушеннями, розвитком виразок і гангрен.

У хворих на ЦД нерідко виникає ураження серця – *діабетична кардіопатія*. Під цим терміном об'єднують коронарний склероз, автономну діабетичну нейропатію та кардіоміопатію, яка виникає в результаті патології дрібних судин. Умовно виділяють дві основні форми ураження серця при ЦД: коронарогенну (ішемічна хвороба серця) і некоронарогенну (діабетичну) кардіоміопатію. Діабетична кардіоміопатія зустрічається здебільшого у хворих на ЦД з лабільним його перебігом і схильністю до кетоацидозу. До її клінічних проявів відносять відсутність больового синдрому, порушень кровообігу і

серцевого ритму, часте порушення процесів реполяризації на ЕКГ, зниження резервних можливостей міокарду і порушення регуляції артеріального тиску.

Ішемічна хвороба серця при діабеті виникає у молодому віці, швидко прогресує, частіше ускладнюється інфарктом міокарда. Останній характеризується важким перебігом з нечітко вираженою симптоматикою (безбольові форми), високою летальністю, частою раптовою смертю хворих. Розвиток повторних інфарктів є причиною аневризми лівого шлуночка, стійких порушень ритму, хронічної серцевої недостатності. Артеріальна гіпертензія погіршує перебіг діабету, ускладнюється тромбоемболіями.

### ***Невідкладні стани при ЦД.***

*Діабетичний кетоацидоз і кетоацидотична кома.* Стан, який характеризується підвищенням рівня кетонових тіл у крові і тканинах без вираженого токсичного ефекту і явищ дегідратації, розцінюється як кетоз. Якщо інсулінова недостатність вчасно не компенсується екзогенним інсуліном або не усувають причини, що сприяли підвищеному ліполізу і кетогенезу, патологічний процес прогресує і призводить до розвитку клінічно вираженого кетоацидозу.

Діабетичний кетоз частіше зустрічається при першому типі ЦД під час несприятливих ситуацій: необґрунтоване зниження дози інсуліну, зловживання вуглеводами і жирами, тривале перебування на сонці, голодування, вплив стресових ситуацій, гнійничкові захворювання. Клінічно кетоацидоз проявляється погіршенням загального стану хворого, загальною слабкістю, полідипсією, сонливістю, нудотою, блюванням, болями в животі. Глікемія, як правило, перевищує 16 ммоль/л, глюкозурія 40 – 50 г/л, кетонемія – 5-7 ммоль/л, є значна кетонурія, запах ацетону в повітрі. Кома розвивається упродовж декількох годин.

*Гіперосмолярна кома.* Зустрічається рідше, переважно у хворих літнього віку з 2 типом ЦД. Виникненню гіперосмолярної коми сприяють хірургічні втручання, інфекції, дегідратація (опіки, блювання, діарея), гіпоксія, вживання бігуанідів. Розвиток цього ускладнення поступовий (до доби), турбує спрага, поліурія, головний біль. Часто спостерігають неврологічні розлади – галюцинації, афазію, геміпарези, тромбози артерій і вен; серцево - судинні розлади: тахікардію, порушення серцевого ритму, гіпотонію. Рівень глюкози в крові сягає 50 ммоль/л, натрію – 145 - 150 ммоль/л, осмолярність крові – понад 400 ммоль/л. Діурез зменшується до анурії.

Висока летальність при гіперосмолярній комі (50%) є наслідком набряку мозку, який розвивається в результаті швидкої зміни осмотичного градієнта спинномозкової рідини, і спостерігається при швидкому падінні глікемії під впливом великих доз інсуліну, або надмірному введенні гіпотонічного розчину хлориду натрію.

*Гіперлактацидемична (молочнокисла) кома* є наслідком тканинної гіпоксії або пов'язана з шоком різного генезу, серцевою і дихальною недостатністю, анемією, важкими інфекційними захворюваннями, нирковою і печінковою недостатністю, хронічним алкоголізмом. Лактацидемична кома розвивається швидше, ніж кетоацидотична, протягом декількох годин. Головною ознакою є

швидкопрогресуюча серцево-судинна недостатність, пов'язана з ацидозом, і як наслідок - розвивається колапс, який без усунення ацидозу є резистентним до лікування. Дихання поверхневе, часто змінюється диханням Куссмауля. Кетонемії немає, але рН крові знижується. Рівень молочної кислоти в сироватці крові зростає до 7-20 ммоль/л при нормі 1,3 ммоль/л. Концентрація глюкози сягає 12-14 ммоль/л. Летальність при лактацидемічній комі висока (80 – 90%).

*Гіпоглікемічна кома* - реакція організму на швидке зниження засвоєння глюкози тканиною мозку. Цей стан розвивається раптово, і всі лікувальні заходи повинні здійснюватися негайно. Гіпоглікемічна кома розвивається у хворих на ЦД при введенні надмірної дози інсуліну на фоні недостачі глюкози у їжі. Гіпоглікемічні стани частіше виникають у хворих з важкими лабільними формами діабету I типу. Коматозний стан виникає раптово, без провісників, із втратою свідомості. У більшості хворих комі передують продромальний період, який характеризується неврологічними проявами (слабкість, тремор пальців рук, парестезії, оніміння язика, підборіддя, запаморочення, зміни поведінки, рухове збудження, корчі, пітливість). Якщо хворий в цей час прийме їжу, стан його покращиться, в іншому випадку – настане кома. При комі відмічаються підвищений тонус м'язів, виражена пітливість, піна в кутиках рота, звичайне дихання, нормальні пульс і АТ. Рівень глюкози в крові понижений або нормальний. Часті гіпоглікемії можуть привести до судинних катастроф.

### **Клінічні критерії диференціальної діагностики коматозних станів**

Критерії діагностики	Кетоацидотична кома	Гіперосмолярна кома	Молочнокисла (гіперлактатацидемічна)	Гіпоглікемічна кома
Анамнез	Вперше виявлений ЦД, порушення режиму харчування, режиму інсулінотерапії, інфекції, стрес.	Вперше виявлений ЦД, порушення режиму харчування, режиму інсулінотерапії, інфекції, стрес	Лікування бігуанідами при захворюваннях, що супроводжуються гіпоксією.	Надлишкове введення інсуліну, пероральних цукрознижуючих ЛЗ, надмірна фізична робота, голод.
Передвісники	Слабкість, нудота, спрага, блювання, сухість у роті, поліурія.	Слабкість, в'ялість, судоми, спрага, поліурія	Нудота, блювання, біль у м'язах, за грудиною,	Відчуття голоду, тремтіння, пітливість, диплопія.
Розвиток коми	Повільний (2-3 дні, на тлі супутньої патології -1 день)	Повільний (10-12 днів)	Повільний (2-3 дні)	Швидкий (хвилини)
Особливості перед-коматозного стану	Поступова втрата свідомості	Млявість, свідомість зберігається довго	Сонливість, млявість	Збудження, яке переходить у кому

Дихання	Куссмауля, запах ацетону	Часте, поверхнєве	Куссмауля без ацетону	Нормальне
Пульс	Частий	Частий	Частий	Частий, нормальний, сповільнений
Артеріальний тиск	Знижений	Різко знижений, колапс	Різко знижений	Нормальний або підвищений
Шкіра	Суха, тургор знижений	Суха, тургор знижений, загострені риси обличчя	Суха, тургор знижений	Волога, тургор нормальний
Тонус очних яблук	Знижений	Різко знижений	Злегка знижений	Нормальний чи підвищений
Діурез	Поліурія, потім олігоурія	Поліурія, олігоурія, анурія	Олігоурія, анурія	Нормальний
Рівень глікемії, ммоль/л	Високий	Дуже високий	Підвищений	Низький
Рівень глюкозурії	Високий	Високий	При наявності гіперглікемії	Відсутній
Осмолярність крові	Підвищена	Різко підвищена	Нормальна	Нормальна
Рівень кетонурії	Високий	Відсутній	Відсутній	Відсутній
Рівень натріємії	Нормальний	Високий	Нормальний	Нормальний
Рівень каліємії	Знижений	Знижений	Нормальний	Нормальний
Рівень азотемії	Підвищений чи нормальний	Нормальний чи підвищений	Нормальний	Нормальний
pH крові	Знижений	Нормальний	Знижений	Нормальний
Інші ознаки	Відсутні	Нервово- психічні розлади, клініка тромбозів, гострі порушення мозкового кровообігу, часто гіпертермія	Поліморфна неврологічна симптоматика	Лікування інсуліном

**- Контрольні питання:**

1. Особливості етіології та генезу цукрового діабету
2. Клінічна картина цукрового діабету.
3. Класифікація цукрового діабету.
4. Загальні принципи діагностики цукрового діабету.
5. Пізні ускладнення цукрового діабету:
  - мікроангіопатії (ретинопатія, нефропатія); - макроангіопатія; - нейропатія; - діабетична стопа;
  - ураження інших органів і систем (ентеропатія, гепатопатія, катаракта, остеоартропатія, дермопатія).



6. Коматозні стани як ускладнення діабету.

## 5. ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ТИПУ

*ЦД 1 типу – це захворювання, для якого властиве поступове руйнування β-клітин підшлункової залози з розвитком абсолютної недостатності інсуліну.*

В основі патогенетичного механізму розвитку діабету 1-го типу лежить недостатність синтезу і секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози, внаслідок їх відмирання під впливом вірусної інфекції, стресів, аутоімунної агресії тощо. Поширеність цукрового діабету 1-го типу в популяції становить від 10 до 15 % всіх випадків захворювання.

Його специфіка полягає в наступному:

1. маніфестує в дитячому або підлітковому віці;
2. характеризується за відсутності лікування швидким розвитком ускладнень (кетоацидоз, діабетична кома) на тлі декомпенсації вуглеводного обміну;
3. основним методом лікування є ін'єкції інсуліну.

Розвиток ЦД 1 типу пов'язують із наявністю певних антигенів системи гістосумісності людини (HLA), розміщених на 6-й хромосомі. На сучасному етапі розвитку медицини їх розглядають як генетичну детермінанту, що визначає чутливість β-клітин підшлункової залози до вірусів, порушує противірусний імунітет чи спричиняє схильність до аутоімунного руйнування інсулярного апарату. У спадкуванні ЦД 1 типу мають також значення гени, відповідальні за синтез інсуліну (11 хромосома), а також пов'язані з імуноглобулінами.

Серед чинників навколишнього середовища, які сприяють розвитку ЦД 1 типу, слід відзначити цитотоксичні хімічні речовини (наприклад, нітрати у продуктах харчування), β-тропні віруси (кору, епідемічного паротиту, краснухи, гепатиту, цитомегаловірусу, Коксакі В4 та ін.). Віруси здатні безпосередньо руйнувати β-клітини внаслідок природженої втрати толерантності до аутоантигенів. У цих випадках ЦД розвивається гостро. Інший шлях – повільна індукція аутоімунної реакції, сенсibiliзація імунної системи, Т-хелперів тощо.

### Умовно виділяють шість стадій розвитку ЦД 1 типу.

1. Генетична схильність (наявність певних гаплотипів HLA-системи, а також генів, що кодують синтез інсуліну).

2. Ініціація аутоімунних процесів агентами, які можуть спричиняти лізис, β-клітин або сприяти вивільненню цитоплазматичних білків, які стають аутоантигенами.

3. Стадія активних аутоімунологічних процесів. Цитокини з лімфоцитів і макрофагів ушкоджують β-клітини або активують клітинні реакції проти них. Утворюються аутоантитіла до антигенів β-клітин, інсуліну, розвивається аутоімунний інсуліт.

4. Прогресивне зниження секреції інсуліну при значному поступленні глюкози. При цьому рівень глікемії у інші періоди залишається нормальним.

5. Клінічна маніфестація цукрового діабету. Загибель  $\beta$ -клітин - до 80-90%. Мінімальна секреція інсуліну ще збережена.

6. Повна деструкція  $\beta$ -клітин із відсутністю секреції інсуліну з типовою клінічною симптоматикою і необхідністю лікування інсуліном.

**Клінічні прояви** ЦД 1 типу зумовлені характером захворювання, його тривалістю, ступенем компенсації обмінних процесів, наявністю судинних та інших порушень і ускладнень. Умовно симптоми ЦД поділяють на дві групи:

- 1) прояви декомпенсації вуглеводного обміну;
- 2) зумовлені наявністю і ступенем прояву ускладнень: діабетичної ангіопатії, невротії та інших ускладнень або супровідної патології.

Під компенсацією ЦД розуміють підтримування на нормальному або близькому до норми рівні основних показників вуглеводного, жирового, білкового та електролітного обміну, що забезпечує задовільний загальний стан хворого і збереження працездатності.

*Симптоми, зумовлені декомпенсацією вуглеводного обміну* (гіперглікемією і глюкозурією): полідипсія (спрага), поліурія (добовий діурез понад 2 л), ніктурія (у дітей може розвиватися енурез), сухість у роті, прогресуюче схуднення, незважаючи на поліфагію; свербіж шкіри та зовнішніх статевих органів, втрата маси тіла, слабкість, сонливість після їжі, у дітей – біль у животі.

Маніфестація діабету 1 типу проходить швидко, у віці до 25-30 років, дуже часто у вигляді крайньої декомпенсації обмінних процесів – діабетичного кетоацидозу.

**Діагностика цукрового діабету включає 1. підтвердження тривалої гіперглікемії, 2. виявлення інсулінорезистентності або дефіциту інсуліну, 3. встановлення потенційних причин і 4. діагностику гострих та хронічних ускладнень.**

*Лабораторні дослідження:*

1) глікемія — концентрація глюкози у плазмі венозної крові (норма 4,0–5,5 ммоль/л [72–99 мг/дл]) використовується для діагностики ЦД, а концентрація глюкози у цільній капілярній крові (аналіз за допомогою глюкометра, натще [тобто 8–14 год від останнього прийому їжі] і 90–120 хв після прийому їжі) — для моніторингу лікування ЦД;

2) відсоток глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) - широко використовується з метою як діагностики, так і оцінки ступеня корекції ЦД, оскільки саме він віддзеркалює середню стабільну глікемію впродовж 3-х місяців перед визначенням. Переддіабет діагностують на підставі виявлення відсотка HbA<sub>1c</sub> 5,7–6,4 % (або концентрація 39–46 ммоль/моль). Вищі показники є свідченням цукрового діабету.

При дослідженні вмісту HbA<sub>1c</sub> слід враховувати інші стани, що впливають на результат або роблять неможливим його інтерпретацію — гемоглобінопатії, анемії, стан після переливання еритроцитарної маси, гіпертригліцеридемію, гіпербілірубінемію, ниркову недостатність, прийом саліцилатів у великих дозах.

3) концентрація фруктозаміну - віддзеркалює середню глікемію впродовж останніх 3-х тижнів (період напіврозпаду альбуміну), але на практиці визначається рідко, наприклад, коли відсоток HbA<sub>1c</sub> є невірогідним, або коли є необхідною короткочасна оцінка компенсації глікемії (наприклад, у вагітних);

4) глюкоза в сечі — визначення наразі здійснюють за допомогою тест-смужки. Тест позитивний при концентрації глюкози в крові більше 8,8-9,9 ммоль/л, що перевищує максимальну здатність нирок до зворотного всмоктування глюкози (так званій *нирковий поріг*). Підтвердження глюкозурії є показанням до визначення глікемії.

5) антитіла до острівців Лангерганса виявляють у крові для підтвердження аутоімунної етіології ЦД. Серед них

- антитіла до цитоплазматичних антигенів  $\beta$ -клітин ICA, мають найнижчу специфічність;

- до глутаматдекарбоксилази (*анти-GAD65 антитіла*);

- до тирозинфосфатази (IA-2, IA-2 $\beta$ ),

- до ендogenous інсуліну (IAA); д) до цинку (Zn8);

б) концентрація С-пептиду в сироватці — відповідає концентрації ендogenous інсуліну. Вона знижена або не визначається при ЦД 1-го типу, збільшена у початковій фазі ЦД 2-го типу, коли домінує інсулінорезистентність та зростає секреція інсуліну.

7) кетонів тіла у сечі (ацетооцтова кислота, ацетон і  $\beta$ -оксимасляна кислота) або їх підвищена концентрація у сироватці. Визначають для запобігання або діагностики кетоацидотичної коми. Для цього використовують тест-смужки;

8) концентрація лактату в сироватці - підвищена при лактацидозі.

#### Функціональні дослідження

1) пероральний глюкозотолерантний тест застосовують для діагностики ЦД або порушення толерантності до глюкози. Його проводять через 8–14 год після останнього прийому їжі у хворого після відпочинку і нічного сну, після 3-х днів вживання звичайної дієти із нормальним вмістом вуглеводів. Необхідно з'ясувати, чи пацієнт не приймає ліків, що можуть підвищувати глікемію (глюкокортикоїди, тіазидні діуретики, деякі  $\beta$ -блокатори). Далі слід визначити глікемію натще та через 120 хв після перорального прийому розчину 75 г глюкози; у нормі концентрація глюкози у плазмі венозної крові через 120 хв <7,8 ммоль/л (140 мг/дл).

2) тест з глюкагоном — застосовують для оцінки секреторних резервів  $\beta$ -клітин підшлункової залози, придатний для диференціювання ЦД 1-го і 2-го типу. С-пептид визначається натще та через 6 хв після в/в введення 1 мг глюкагону; межі норми за звичайних умов — 0,4–1,2 нмоль/л (1,4–4,0 мкг/л); через 6 хв після ін'єкції глюкагону — 1–4 нмоль/л; концентрація <0,6 нмоль/л після стимуляції глюкагоном вказує на ЦД 1-го типу (відсутність С-пептиду може пояснювати лабільність його перебігу), або довготривалий ЦД 2-го типу (після виснаження секреторних резервів  $\beta$ -клітин).

3) оцінка чутливості до інсуліну за методом НОМА. Індекс інсулінорезистентності НОМА-IR розраховують за формулою: інсулінемія

натще (в ммО/л) × глікемія натще (в ммоль/л)/22,5; вимірювання слід провести 3–4 рази та визначити середній показник.

Діагностику гіперглікемічних станів не слід проводити під час гострої фази іншого захворювання (інфекції чи гострого коронарного синдрому), безпосередньо після травми чи оперативного втручання, ані під час прийому ЛЗ, що можуть підвищувати глікемію (глюкокортикостероїди, тiazидні діуретики, деякі β-блокатори).

**Переддіабет** діагностують у 2-х випадках:

- 1) виявлення відсотка HbA<sub>1c</sub> 5,7–6,4 % (або концентрація 39–46 ммоль/моль)
- 2) **порушена толерантність до глюкози (ПТГ)** — глікемія через 120 хв ПГТТ у межах 7,8–11,0 ммоль/л (140–199 мг/дл).

**2. ЦД** діагностують у 4-х ситуаціях:

- 1) глікемія при випадковому визначенні  $\geq 11,1$  ммоль/л (200 мг/дл) і типові симптоми гіперглікемії (посилена спрага, поліурія, слабкість);
- 2) результати глікемії при випадковому визначенні  $\geq 11,1$  ммоль/л (200 мг/дл) без типових симптомів гіперглікемії та одноразово (в інший день) глікемія натще  $\geq 7,0$  ммоль/л (126 мг/дл);
- 3) глікемія натще двічі (визначена в різні дні)  $\geq 7,0$  ммоль/л (126 мг/дл);
- 4) глікемія через 120 хв ПГТТ  $\geq 11,1$  ммоль/л (200 мг/дл).

Додатково, діабет діагностують при значенні HbA<sub>1c</sub>  $> 6,5$  % (48 ммоль/моль)

**Лікування.** Принципи:

1. Нормалізація обміну речовин;
2. Підтримання раціональної маси тіла
3. Запобігання розвитку ангіо– і нейропатій, а також гострих ускладнень (кетозидозу, коматозних станів, в тому числі гіпоглікемій);
4. Відновлення і збереження працездатності.

*Ідеальна компенсація – це глікемія натще нижче 6,0 ммоль/л, упродовж дня - коливання до 7,8-8 ммоль/л. При компенсованому діабеті I типу глікемія натще може досягати 7,0 ммоль/л, після їжі 8 – 10 ммоль/л, добова глюкозурія – 5 г/л.*

Всім хворим слід дотримуватися наступних правил дієтотерапії: істотно обмежити легкозасвоювані вуглеводи (цукор, цукерки, морозиво, солодке печиво, виноград, тощо). Їжа повинна містити необхідну кількість неконцентрованих вуглеводів: картоплі, хліба, каш. Вуглеводи розподіляються між прийомами їжі рівномірно протягом дня. Їжа мусить містити невелику кількість жиру, переважно рослинного походження і достатню кількість білка (молоко, риба, сир, м'ясо, яйце). Калорійність дієти повинна поповнювати енергетичні затрати хворого і забезпечувати збереження нормальної маси тіла. Овочеві та фруктові соки необхідно споживати круглорічно. Спиртні напої не рекомендують. Використання цукрозамінників (фруктоза, ксиліт, сорбіт) покращує смакові якості їжі та позитивно впливає на утворення глікогену в печінці.

Найважливішим принципом лікування хворих на ЦД I типу є стабільність режиму фізичної активності та харчування. Вміст основних компонентів їжі (вуглеводів, білків, жирів) складає 50%, 20% і 30% відповідно.

Важливим компонентом лікувальної дієти при ЦД є застосування харчових волокон, які гальмують проходження їжі з шлунка в кишечник, а також зменшують швидкість всмоктування вуглеводів з тонкого кишківника. До такого типу препаратів можна віднести гуар і акарбозу (глюкобай).

Допоміжний вплив при ЦД мають рослинні засоби. В Україні застосовують антидіабетичний збір з лікарських рослин “Арфазетин”, до складу якого входять трави: чорниця, квасоля, аралія манджурська або заманиха висока, хвощ польовий, шипшина, звіробій і ромашка аптечна. На Прикарпатті використовують полонинські рослини – тирлич жовтий. Місцеве населення цю квітку називає “джинджурою” або “гінсурою” і використовує для лікування різних хвороб. При ЦД корисними є лісові ягоди – чорниця, брусниця, суниця, а також лопух великий в суміші з кислим молоком.

**Інсулінотерапія.** Нормальна продукція інсуліну передбачає 2 компоненти: базальну і стимульовану прийомом їжі секрецію. Стимуляторами секреції інсуліну є глюкоза, амінокислоти, іони калію; процес регулює парасимпатична нервова система. Інгібіторами є соматостатин, простагландини, адреналін, симпатична нервова система.

Інсулін випускається у концентраціях 40 МО/мл і 100 МО/мл у флаконах об'ємом 10 мл або в картриджах для шприц-ручок об'ємом 3 мл.

Попри те, що *інсуліни поділяють на* препарати короткої дії та продовженої, час дії інсуліну у різних людей індивідуальний. У зв'язку з цим інсулінотерапія потребує стаціонарного спостереження з контролем рівня глюкози в крові, і підбору доз інсуліну, адекватних метаболізму, дієти, фізичному навантаженню. При підборі інсулінотерапії слід домагатися максимально можливої компенсації вуглеводного обміну, чим менш значними будуть добові коливання рівня глюкози крові, тим нижчий ризик виникнення різних ускладнень цукрового діабету.

#### **Базисні рівні інсуліну у пацієнтів з ЦД -1**

<b>Стан</b>	<b>Доза інсуліну</b>
Період ремісії	< 0,5 МО/кг/доба
Дорослі	0,5-1,0 МО/кг/доба
Тривала декомпенсація	2,0-2,5 МО/кг/доба

**За відсутності ожиріння і сильних емоційних навантажень інсулін призначається в дозі: 0,5 - 1 одиниця на 1 кілограм маси тіла на добу.**

Рациональна інсулінотерапія повинна відповідати умовам імітування як базальної, так і посталіментарної інсулінемії. Найбільш оптимальними методами інсулінотерапії вважають:

- базисно-боліусний режим
- режим дворазового введення інсуліну.

Базальна інсулінемія при першому режимі забезпечується інсулінами пролонгованої дії, тоді як препарати інсуліну короткої і швидкої дії вводяться перед кожним прийомом їжі (боліусна терапія). Розрахунок добової дози інсуліну починають з 0,3-0,5 ОД/кг ідеальної ваги людини. Інсулін тривалої дії вводиться перед сніданком в дозі 1/3 добової, решту 2/3 дози розділяються

перед сніданком, обідом і вечерею (співвідношення 3:2:1) за рахунок введення інсулінів короткої дії.

При режимі дворазового введення інсуліни короткої дії (1/3 добової дози) в поєднанні з препаратами середньої і тривалої дії (2/3 добової дози) вводять перед сніданком і вечерею. При цьому 2/3 загальної дози хворий отримує зранку, 1/3 ввечері. При недостатній компенсації дозу збільшують або зменшують на 2-4 ОД одноразово під контролем глікемічного профілю.

Інсулін призначають усім хворим з I типом ЦД. На сьогодні в практиці діабетології використовують людські та свинячі інсуліни. Фармацевтична промисловість України випускає високоякісні препарати інсуліну, які відповідають міжнародним стандартам.

Патентовані назви свинячих інсулінів - "Монодар", інсулінів людини (напівсинтетичних) - "Хумодар".

### Основні види інсулінів, які застосовуються в Україні зараз.

Вид інсуліну	Міжнародна непатентована назва	Початок дії, год.	Пік дії	Максимальна тривалість дії
Інсуліни та аналоги короткої тривалості дії	Інсулін людський	30 хв.	1-4 год.	5-9 год.
	Інсулін аспарт	10-20 хв.	1-3 год.	3-5 год.
	Інсулін глюлізин	10-20 хв.	Відсутні дані	Відсутні дані
	Інсулін лізпро	15 хв.	30-70 хв.	2-5 год.
Інсуліни та аналоги середньої тривалості дії (інсулін НПХ)	Інсулін людський	30-90 хв.	2-12 год.	11-24 год.
Комбіновані препарати інсулінів та аналогів короткої та середньої тривалості дії	Інсулін людський	0-1,5 год.	1-8,5 год.	12-24 год.
	Інсулін лізпро	15 хв.	30-70 хв.	13-22 год.
	Інсулін аспарт	10-20 хв.	1-4 год.	24 год.
Комбіновані препарати інсулінів та аналогів короткої дії з інсулінами середньої та тривалої дії	Інсулін аспарт/деглюдек	Після введення	72 хв.	перевищує 24 год.
Аналоги інсуліну тривалої дії	Інсулін гларгін 100 Од/мл	Після введення	Відсутній	до 24 год.
	Інсулін гларгін 300 Од/мл	Після введення	Відсутній	до 36 год.
	Інсулін детемір	Після введення	Відсутній	до 24 год. (залежно від дози)
	Інсулін деглюдек	Після введення	Відсутній	перевищує 42 год. (залежно від дози)

*Ускладнення інсулінотерапії бувають гострими та хронічними.*

- гострі - гіпоглікемічні стани;

Хронічні ускладнення:

- інсулінорезистентність (потребує з часом збільшення дози інсуліну до 200 і більше ОД/добу);
- ожиріння;
- алергія (з метою уникнення її останніми роками радять вводити виключно людський інсулін) ;
- ліподистрофії у місцях введення інсуліну (слід періодично змінювати місця ін'єкцій).

Додатково в комплексному лікуванні ЦД I типу застосовують вітаміни (В1,В6,Е,С,РР) курсами по 20-25 днів двічі на рік; анаболічні та ліпотропні засоби (ретаболіл 1,0 доз'язево через 10 днів №5-6; ліпоева к-та, ліпостабіл (двічі на рік курсами по 1 капсулі тричі на день упродовж місяця).

*Лікування ангіопатій на ранніх стадіях* здійснюється терапевтом / ендокринологом і передбачає активацію мікроциркуляції, усунення гіпоксії та покращення перебігу у тканинах метаболічних процесів. У випадку ускладненого перебігу залучають хірургів.

З цією метою застосовують:

- Вітаміни вищевказаних груп (особливо жиророзчинна форма віт.В1 – бенфотіамін по 100 мг 1-2 рази/день – 1-3 місяці; тіамін і його кофермент – кокарбоксілаза; піридоксин, ціанкобаламін, кобаламід, аевіт, аскорбінова к-та, токоферолі);
- судиннорозширюючі засоби: пентоксифілін, трентал, агапурин, ралофект, пентопурен 600).
- Антиагреганти та ангіопротектори: тиклід, продектин, доксіум (добезелат кальцію), діцинон (етамзілат), анавенол, які призначають по 1 таблетці 3 рази на день.
- метаболічна терапія (рибоксин, актовегін, солкосеріл, цитохром С, інстенон, γ-ліноленова кислота тощо)

Хворим показане регулярне обстеження та корекція явищ гіперліпідемії.

### **Лікування кетоацидотичної коми.**

1. Інсулінотерапія здійснюється з допомогою інсуліну короткої дії, який вводять довенно або доз'язево. Перша доза – 20 ОД, далі щогодини по 8-10 ОД під контролем рівня глікемії. При досягненні рівня глікемії 11 ммоль/л переходять на підшкірне введення інсуліну по 6 ОД кожні 4 години.

2. Регідратація здійснюється з допомогою 0,9 % розчину натрію хлориду в об'ємі за першу годину 1л., за наступних 2 год. – 1л. І за послідуєчих 3 год. – 1л. При зниженні глікемії до 11 ммоль/л переходять на довенне введення 5% розчину глюкози 500 мл з подвійною дозою інсуліну для відновлення запасів глікогену.

3. Корекція електролітних порушень, головним чином дефіциту калію. Вводять розчин калію через 3 години від початку інсулінотерапії. Вводиться калій із розрахунку 1 г чистої речовини за 1 годину. Якщо рівень калію в крові нижче 3 ммоль/л, то вводять до 3 г за годину. При досягненні цифри 5 ммоль/л і повернення хворого до свідомості дають пити соки, багаті на калій (томатний, морквяний, апельсиновий) або молоко.

4. Усунення ацидозу. Протягом 1-3 годин вводиться 4% розчин гідрокарбонату натрію із розрахунку 2-2,5 мл на один кг ваги до зникнення дихання Кусмауля. Використовують також трисамін – 300 - 500мл за одну годину.

#### **Лікування гіперосмолярної коми.**

а. Інсулінотерапія – режим малих доз. Перша доза – 20 ОД, далі по 10 ОД простого інсуліну довенно або дом'язево щогодини до рівня глікемії – 11 ммоль/л. В подальшому переходять на п/ш інекції інсуліну кожні 4 години по 6 ОД.

б. Регідраційна терапія – гіпотонічний (0.45%) розчин хлориду натрію від 2 до 6 літрів.

с. Корекція електролітного обміну. Введення калію проводиться так, як і при кетоацидотичній комі.

#### **Лікування гіперлактацидемічної (молочнокислої) коми.**

З метою усунення молочнокислого ацидозу довенно краплинно вводять 4% розчин гідрокарбонату натрію зі швидкістю 300 мл на годину під контролем рН і калію в крові. Загальна кількість розчину може становити 2-3 літри на добу. Для усунення гіперлактацидозу вводять 1% розчин метиленового синього із розрахунку 2.5 мг на один кг ваги. Доза інсуліну складає 6 ОД простого інсуліну за годину. Постійно проводиться оксигенотерапія.

#### **Лікування гіпоглікемічної коми.**

Довенно струменево вводять 40-60-80 мл 40% розчину глюкози. Якщо свідомість не відновила, призначають 0.1% розчин адреналіну – 0.5-1 мл або 1 мг глюкагону. При відсутності свідомості в подальшому переходять на в/венне краплинне введення 5% розчину глюкози, а при наявності набряку мозку вводять лазикс, манітол.

## **6. ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ. ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ II ТИПУ**

*Цукровий діабет 2 типу (ЦД II типу) – хронічне ендокринно-обмінне захворювання, зумовлене резистентністю тканин організму до інсуліну або його відносною недостатністю, що призводить до порушення всіх видів обміну речовин та ураження судин, нервів, нирок та інших органів і тканин.*

**Етіологія.** Для діабету 2-го типу (синонім - *інсулінонезалежний діабет*) характерні особливі порушення. При ньому інсулін виробляється в нормальних або навіть у підвищених кількостях, однак порушується механізм взаємодії інсуліну з клітинами організму (інсулінорезистентність).

Головною причиною інсулінорезистентності є порушення функцій мембранних рецепторів інсуліну при *ожирінні* (основний фактор ризику, оскільки 80 % хворих на діабет 2 типу мають надлишкову масу тіла). Іншими факторами ризику визнано:

1. похилий вік та спадковість,
2. паління
3. вживання алкоголю
4. артеріальна гіпертензія



5. хронічне переїдання та малорухливий спосіб життя.

**Патогенез захворювання.** Рецептори до інсуліну у периферійних тканинах стають нездатними взаємодіяти з гормоном через зміну їх структури або кількості. Руйнування рецепторів до інсуліну є наслідком аутоімунного процесу, коли аутоантитіла сприймають інсулінові рецептори як антигени і руйнують їх, що призводить до значного зниження чутливості до інсуліну інсулінозалежних клітин. Ефективність дії інсуліну при тій самій концентрації його в крові стає недостатньою для забезпечення адекватного вуглеводного обміну.

Також при деяких видах діабету 2-го типу може порушуватися структура самого інсуліну. Можливе прискорення інактивації інсуліну клітинами інсулін-залежних тканин або печінкою (при наявності портокавальних анастомозів та, як наслідок, швидкому надходженні інсуліну з підшлункової залози у печінку, де він швидко руйнується).

**Клінічна картина. Особливості діабету 2 типу:**

1. найчастіше вражає людей старше 40 років;
2. доведена генетична схильність до діабету 2-го типу, на що вказує 100% збіг наявності захворювання у гомозиготних близнюків;
3. порушення циркадних ритмів синтезу інсуліну
4. тривала відсутність морфологічних змін в тканинах підшлункової залози.
5. Повільне прогресування, сприятливий перебіг
6. Пізній розвиток хронічних ускладнень
7. Менша частота гіперглікемічних коматозних станів.

**Діагностика** ЦД 2 типу базується на 2 аспектах:

- визначення гіперглікемії (див. ЦД 1, принципи, методи і значення спільні)
- на встановленні інсулінорезистентності.

З цією метою здійснюють визначення *індексу НОМА* та *інтактного проінсуліну*.

*Індекс НОМА* демонструє, наскільки вираженим є синдром інсулінорезистентності. Це розрахунковий показник, який оцінює рівень інсуліну та глюкози плазми крові. Якщо він перевищує «2,5», - це вказує на інсулінорезистентність.

*Проінсулін* – речовина, яка передує утворенню молекули інсуліну, відтак, дозволяє нам виявити інсулінорезистентність на ранньому етапі. Як свідчить практика, з моменту виявлення підвищеного проінсуліну і до клінічної маніфестації діабету 2 типу минає від 2 до 7 років.

Основними напрямками **лікування** цукрового діабету 2 типу є:

1. дієтотерапія (принципи ті ж, що і для діабету I типу);
2. Пероральні цукрознижувальні препарати.

Нижче наведені основні сучасні групи пероральних цукрознижуючих препаратів:

1. *Бігуаніди*: метформін: знижує вироблення глюкози в печінці і покращує чутливість тканин до інсуліну.

2. *Похідні сульфонілсечовини*: глібенкламід (глібурид), гліклазид, глімепірид: Стимулюють виділення інсуліну підшлунковою залозою.
3. *Інгібітори дипептидилпептидази-4*: сіталіптин, вільдагліптин, саксагліптин, лінагліптин: Збільшують секрецію інсуліну і знижують вироблення глюкагону.
4. *Агоністи глюкагоноподібного пептиду-1* - ліраглутид, семаглутид, дулаглутид: Один з найновіших класів ліків для лікування діабету типу 2, та (на стадії вивчення). Ці ліки підсилюють секрецію інсуліну завдяки інкрети новому ефекту, знижують секрецію глюкагону, уповільнюють спорожнення шлунку, зменшують апетит. У світі вони схвалені як фізіологічні регулятори апетиту та споживання енергії, засоби, призначені для зниження довготривалого контролю маси тіла. Проте, дані засоби мають високу вартість і певні протипокази (заборонено застосовувати при панкреатитах, поліпозах, схильності до злякисних захворювань), тому призначати їх повинен лише вузький фахівець.
5. *Інгібітори натрій-глюкозного котранспортного білка-2*): дапагліфлозин (форксіга), канагліфлозин, емпагліфлозин, ертугліфлозин: зменшують реабсорбцію глюкози в нирках і збільшують її виділення з сечею.
6. *Тіазолідиндіони (глітазони)*: піоглітазон, розіглітазон: покращують чутливість тканин до інсуліну.
7. *Інгібітори альфа-глюкозидази*: акарбоза, міглітол: Уповільнюють всмоктування вуглеводів в кишечнику, знижуючи післяприймальні піки глюкози.
8. *Глюкозозалежні інсулінотропні агенти (ГІНА)* – репаглінід. Він стимулює бета-клітини підшлункової залози до вироблення інсуліну, що сприяє зниженню рівня цукру в крові після їжі.
9. *Інші препарати*: бромокриптин: використовується у деяких випадках для зниження рівня глюкози.

### Найчастіше вживані пероральні протидіабетичні ліки.

<i>Група</i>	<i>Назви</i>	<i>Особливості</i>	<i>Максимальна добова доза</i>
1. Похідні сульфанілсечовини	манініл (глібенкламід)	ЦД 2-го типу	20 мг
	Глюренорм (гліквідон)	Не виводиться нирками (показаний при нефропатії)	4 табл. в 2 прийоми
	Амарил (глімепірид)	1 раз на добу	6 мг
2. Бігуаніди	метформін (сіофор, діанормет)	Для осіб з тучністю	2,5-3 г в 2 прийоми
3. Похідні бензойної кислоти	Репеглінід (прандин або новонорм)	Швидкодіючий. «Поїв – приймай препарат»	0,5-4 мг перед їжею
4. Глітазони	Розиглітазон (авандія)		2 мг 2 рази, далі 4 мг 2 рази
5. Інгібітори $\alpha$ -	акарбоза (глюкобай)	Знижує всмоктування	50-100 мг 2-3

## РОЛЬ СТОМАТОЛОГА У ДІАГНОСТИЦІ, ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ. ОСОБЛИВОСТІ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ТАКТИКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

### Прояви цукрового діабету у ротовій порожнині.

Пацієнти можуть звертатися до стоматолога зі станами в ротовій порожнині, які свідчать про *недіагностований діабетичний стан*. Прикладом є важкий швидкопрогресуючий парадонтоз, періодонтит, вираженість якого нехарактерна для віку, способу життя, умов гігієни ротової порожнини чи сприяючих факторів (зубний наліт, зубний камінь тощо). Інші знахідки, що повинні викликати насторогу щодо діабету – гіперплазія гінгівальних тканин, легка контактна кровоточивість чи присутність множинних періодонтальних мікроабсцесів.

За виявлення таких ознак слід уточнити у хворого дані анамнезу: попередні захворювання, стан здоров'я кровних родичів. Доцільно рекомендувати пацієнтові визначення рівня глікозильованого гемоглобіну, оскільки саме цей показник мало залежить від ступеня насиченості, нещодавнього вживання вуглеводів, і може віддзеркалювати рівень контролю глікемії за попередні 2-3 місяці:

- $HbA_{1c}$  до 6 % вважають нормальним;
- 6,1-8% - відносно добрий контроль глікемії;
- 10% і більше – декомпенсацію явищ гіперглікемії хворого.

За відхилень означеного показника слід скерувати пацієнта до ендокринолога. Варто не забувати, що контроль глікемії визначає у значній мірі успішність ряду терапевтичних стоматологічних маніпуляцій, та хірургічних втручань зокрема.

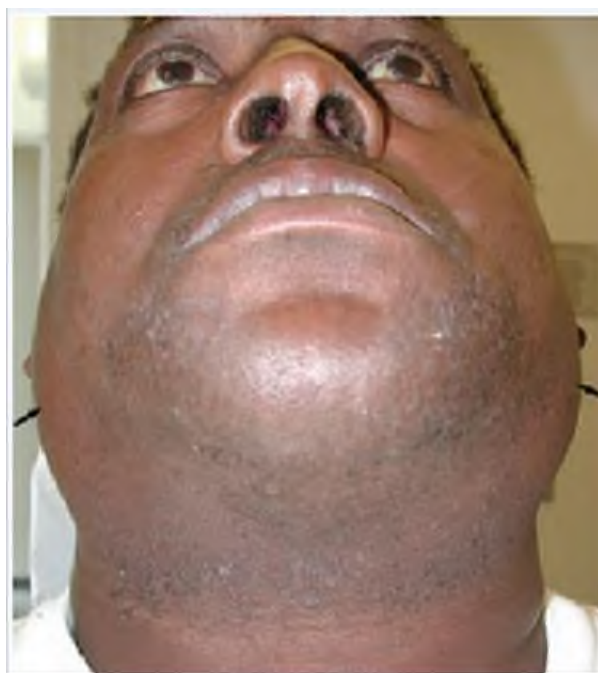
Гіперглікемія погіршує стан періодонту подібно до ураження класичних органів-мішеней. Завдяки ній у тканинах ротової порожнини - стабільно вищий рівень глюкози міжклітинної рідини, а це змінює як міжклітинну трансмісію регуляторних сигналів, так і структуру та фізичні характеристики міжклітинного матриксу. Спостерігають акумуляцію колагену у базальних мембранах слизових оболонок, що спричиняє їхнє потовщення. Продукти кінцевого глікозилювання макромолекул стимулюють також проліферацію гладенької мускулатури судин. Всі ці зміни зменшують перфузію тканин та їх оксигенацію. Глікозильований колаген у товщі судинних стінок ясен у більшій мірі зв'язує циркулюючі ліпопротеїди низької щільності, наслідком чого є формування атером, звуження судинного просвіту і хронічної гіпоксії тканин ротової порожнини з високим рівнем деструкції і низьким реparatorним потенціалом. У свою чергу, існують докази, що інфекційні захворювання періодонту здатні погіршувати перебіг цукрового діабету в 2-6 разів: за рахунок збільшення рівня глікемії, сприяння розвитку хронічних діабетичних ускладнень.

В цілому, визначальними патогенетичними факторами змін у ротовій порожнині визначають наступні: погано контрольовану глікемію з безпосереднім ураженням тканин ротової порожнини і розвитком їх змін; ангіл-та нейропатію; побічні дії ліків, які застосовують хворі на ЦД; наслідки впливу вторинної інфекції.

**Основні зміни ротової порожнини за діабету включають:**

- дизестезію (порушення чутливості): синдром палаючого рота,  
- гіпо- і дисгезія: спотворення і порушення смакових відчуттів. У хворих із недавно маніфестуючим діабетом спостерігають деяке притуплення смакових відчуттів на фоні ксеростомії, особливо до солодкого; це вважають одним із факторів гіперфагії, причини систематичного порушення дієти і прогресії діабету.

- Ксеростомія, двостороннє генералізоване збільшення та дисфункція слинних залоз (особливо привушних) – сіалоаденіт, розвиваються часто на фоні поганого глікемічного контролю; іноді ксеростомія може бути спровокована більше наслідком прийому ліків, ніж самим діабетичним станом, і нейропатією, оскільки слиновиділення контролюється симпатичною та парасимпатичною нервовою системою. Ознаки ксеростомії та сіалозу виявляють у 82% пацієнтів. У окремих випадках, навпаки, пацієнтів турбує сіалорея, зумовлена нейропатією.



Двосторонній сіалоаденіт у хворого на ЦД типу 2

Додатковими причинами ксеростомії вважають: дегідратацію, спричинену поліурією, заміну паренхіми слинних залоз жировою тканиною.

- сповільнене і утруднене загоєння ран. Причинами зазначеного є накопичення продуктів глікозилювання протеїнів у капілярах і колагені періодонтальних зв'язок та кістковому матриксі альвеолярних відростків, зростання в крові вмісту низькомолекулярних ліпопротеїнів та формування атером, порушення локальної імунної відповіді тощо. Сухі слизові оболонки внаслідок недостатнього виділення слини легко подразнюються, спричиняючи незначні виразки слизової оболонки, відчуття печіння в роті та підвищену ймовірність розмноження грибкових організмів. Травматичне звиразкування і фіброматоз часто розвиваються на місці регулярного подразнення тканин ротової порожнини.

- Висока частота та тяжкість карієсу у пацієнтів з цукровим діабетом асоціюються з ксеростомією, підвищеними рівнями глюкози в ясенній кривікулярній рідині та збільшенням накопичення зубного нальоту.

- підвищене зношування зубів з віком. Стирання зубів найчастіше виявляють у дітей і молоді. Передчасне випадіння зубів характерне для діабету обох типів і залежить від тривалості і компенсації захворювання.

- часті пульпіти (спричинені дегенеративними змінами судинних елементів пульпи і зниженням локальної імунної відповіді)

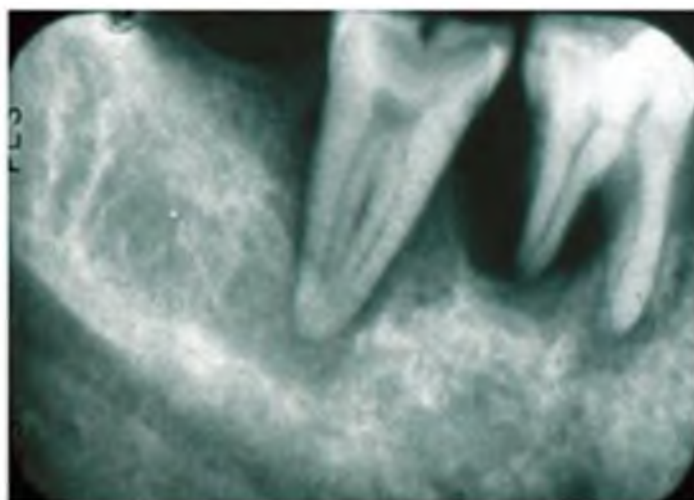
- гінгівіт та пародонтит, поширені, важкоперебігаючі форми. Залежно від рівня глікемічного контролю, ЦД сприяє запаленню ясен в якості реакції на бактеріальний наліт більшою мірою, ніж це спостерігається у добре контрольованих пацієнтів з ЦД або у людей без діабету. Гіперглікемія підвищує рівні глюкози в ясенній кривікулярній рідині, що значно сповільнює загоєння пародонтальних ран, змінюючи взаємодію між клітинами та їхньою позаклітинною матрицею в пародонті. Погана гігієна ротової порожнини та паління сприяють підвищеній частоті та тяжкості пародонтиту при ЦД. Пародонтит характеризується кровоточивістю ясен та, на фоні цього, значнішим відкладанням нашарувань вздовж їхньої лінії. У пацієнтів із ЦД, який почався у молодому віці, зростає також частота гіпертрофічного гінгівіту і запально-деструктивних явищ ясен. За діабету у пацієнтів



Генералізований гінгівіт за неконтрольованого ЦД 2 типу



Прогресуючий періодонтит та абсцес біля першого моляра знизу на фоні неконтрольованого перебігу діабету типу 2.



Надмірна втрата кісткової тканини внаслідок поганого заживання, хронічного періодонтиту та запущеного періодонтального абсцесу.

виражені глибше і частіше пародонтальні кишень, значно сильніша запальна відповідь при бактеріальному інфікуванні і високий ризик випадіння зубів.

- хейлітоз (гнилісний запах за наявності патології пародонта чи запах ацетону при кетоацидозах)

- Підвищений ризик одонтогенних інфекцій – пародонтальних абсцесів, остеомієліту тощо.

**Характерною є висока частота та ускладнений перебіг одонтогенних інфекцій. Серед них:**

1. Ліхеноїдна реакція та плоский лишай. Їхня поширеність серед хворих на діабет складає відповідно 3 і 6% ураженої діабетом популяції. Переважають ерозивна та виразкова форми уражень. Локалізація у більшості випадків – на язичку (рис. 15).

2. Грибкові інфекції.

• А. Кандидоз (еритематозний чи псевдомембранозний) у хворих на діабет трапляється часто у наступних формах: грибкове ураження слизової (рис. 16), медіанний ромбоїдний глосит (рис. 17), основним збудником якого вважають вид *Candida pseudohyphae*, стоматит довкола протезованих зубів (зумовлений переважно *Candida albicans*), ангулярний хейліт.

• В. Мукормікози (фітомікози, зигомікози). Це гострі опортуністичні інфекції, спричинені сапрофітними грибами у хворих із декомпенсованими формами діабету.

**Особливості стоматологічної тактики у хворих на діабет.**

Глікемічний контроль відіграє вирішальну роль у ефективності ряду лікувальних процедур, зокрема, будь-яких хірургічних втручань щодо пародонту у пацієнтів з цукровим діабетом. Пацієнти з погано контрольованим діабетом дуже сприйнятливі до дентоальвеолярних інфекцій; вони менш сприятливо реагують як на хірургічну, так і на нехірургічну пародонтальну терапію, і короткострокові поліпшення стану пародонту часто супроводжуються рецидивами захворювання. Тому важливо, щоб стоматологи могли змогу здійснити актуальну оцінку рівня глікемічного контролю кожного пацієнта перед початком лікування та підтримували тісний зв'язок з ендокринологом/терапевтом/сімейним лікарем пацієнта.

Пацієнт із ознаками та симптомами недіагностованого або погано контрольованого цукрового діабету повинен бути направлений до фахівця для діагностики та лікування.

Якщо рівень  $HbA_{1c}$  у пацієнта дуже високий (>11-12%) і є ознаки рецидивуючих внутрішньоротових бактеріальних інфекцій, йому може бути показана антибіотикопрофілактика. Також корисно визначити, чи рівень глюкози знаходиться в нижньому діапазоні норми під час процедури, щоб можна було дати пероральні вуглеводи для запобігання гіпоглікемічному епізоду.

Перший крок у лікуванні стоматологічного пацієнта з цукровим діабетом - визначення типу цукрового діабету (див. вище), методів лікування (дієта, пероральні гіпоглікемічні засоби, інсулін, комбінація цих методів), рівня контролю та наявності ускладнень цукрового діабету. Це може вимагати



консультації з лікарем пацієнта. Медичні ускладнення, пов'язані з діабетом, потребують оцінки, оскільки вони можуть вплинути на надання стоматологічної допомоги. Наприклад, артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання та ниркова недостатність вимагають моніторингу артеріального тиску та модифікації антикоагулянтів (наприклад, аспірину) до та після хірургічних втручань у ротовій порожнині. Якщо у пацієнта є ниркова недостатність, слід уникати потенційно нефротоксичних препаратів (наприклад, ацетамінофену, ацикловіру, аспірину, нестероїдних протизапальних засобів) або коригувати їх дозування. Пацієнти на гемодіалізі або перитонеальному діалізі є імунокомпрометованими та мають ризик ендартеріїту та ендокардиту.

Дентоальвеолярні та хірургічні процедури в ротовій порожнині слід ретельно планувати, щоб знизити ризик гіпоглікемії. Якщо рівень глюкози зазвичай нижчий за 60 мг/дл, стоматологічні процедури рекомендовано перенести на іншу дату, і слід рекомендувати хворому звернутися за медичною консультацією до терапевта.

Пацієнти, які зазнаватимуть пародонтальних або хірургічних втручань, повинні отримати дієтичні інструкції після операції; їх бажано узгодити з лікуючим лікарем хворого та/або дієтологом.

Загальний калорійний вміст і співвідношення білків/вуглеводів/жирів у дієті повинні залишатися ідентичними, щоб підтримувати належний глікемічний контроль. Якщо у хворого у ротовій порожнині є гостра інфекція, особливо при погано контрольованому діабеті, слід призначити антибіотики і внести відповідні зміни до схеми лікування пацієнта. Наприклад, може знадобитися збільшення дози інсуліну, щоб запобігти гіперглікемії, пов'язаній з болем і стресом від інфекції; однак будь-яка корекція лікування повинна здійснюватися вузьким фахівцем.

Розклад прийомів проти діабетичних засобів часто визначається режимом прийому ліків пацієнта. Традиційно рекомендувалося, щоб «складні» пацієнти, включаючи тих, хто страждає на діабет, отримували стоматологічне лікування вранці, щоб зменшити стрес. Вивільнення ендогенного адреналіну від стресу може мати контррегуляторний ефект на дію інсуліну, що призводить до гіперглікемії. Тому стоматолог повинен обговорити з пацієнтом діабетичні ліки, їжу та рідини, прийняті перед стоматологічною процедурою.

Остання загальна рекомендація для пацієнтів з цукровим діабетом полягає в тому, що стоматолог повинен допомагати у зміні руйнівних для здоров'я звичок пацієнта. До них відносять паління, погані харчові звички, неправильне використання діабетичних ліків, недостатньо часті вимірювання рівня глюкози чи візити до лікарів, низька гігієна порожнини рота та нерегульовані фізичні вправи.

### **Специфічні рекомендації для пацієнтів з цукровим діабетом.**

*При лікуванні пацієнтів із діабетом, згідно сучасних вимог та стандартів, слід акцентувати увагу на наступні особливості:*

1. належна підготовка до візиту і зменшення рівня стресу пацієнтів

2. модифікація дієти та режиму харчування
3. правильний вибір часу для візиту до стоматолога
4. високий ризик розвитку невідкладних станів
5. широке використання антибіотиків
6. лікування проявів діабету у ротовій порожнині

Перед стоматологічним втручанням у хворих цукровим діабетом необхідна консультація ендокринолога. Слід звернути увагу на аналізи крові і сечі на глюкозу.

Підготовка хворого до візиту у стоматологічну клініку: в день лікування треба рекомендувати пацієнтові прийняти зазвичай використовувані антидіабетичні препарати. Лікар-стоматолог повинен знати особливості даної групи пацієнтів (ретельний вибір заспокійливих засобів для премедикації, створення хорошого психологічного клімату на прийомі тощо).

Рекомендації з режиму харчування.

Проблемою для хворого на діабет може стати ряд вимог, безпечних та звичних для здорової людини.

*До них належать:*

- вимога бути натще перед проведенням загальної анестезії за великих хірургічних процедур або утримуватися від прийому їжі певний час після лікування. Можливим ускладненням є гіпоглікемічний стан. Для уникнення його радять звернутися до терапевта-консультанта з приводу зменшення дози інсуліну у дні проведення тривалих чи об'ємних стоматологічних втручань.
- У випадку, якщо стан голоду не є передумовою для лікування, слід нагадати хворому, що час і обсяг сніданку повинен бути звичайним для нього, як і в будь-який інший день

Найбільший ризик виникає у пацієнта, який прийняв звичайну кількість інсуліну або перорального гіпоглікемічного засобу, але зменшив або пропустив прийом їжі перед стоматологічним лікуванням. Наприклад, якщо пацієнт приймає звичайну дозу регулярного інсуліну перед сніданком, але потім не їсть або їсть менше звичайної кількості, у пацієнта підвищується ризик гіпоглікемії під час ранкового стоматологічного прийому. Пацієнти з поганим довгостроковим глікемічним контролем і пацієнти з історією важких гіпоглікемічних епізодів мають більший ризик майбутньої гіпоглікемії.

Правильний вибір часу для візиту до стоматолога

- Будь-які стоматологічні заходи слід проводити до або після періоду пікової концентрації інсуліну в крові хворого, що дозволить уникнути епізодів гіпоглікемії.

Згідно рекомендацій Британського товариства зі стоматологічної тактики у хворих на діабет, лікар-стоматолог повинен знати:

⇒ у хворих на **цукровий діабет (типу 1)**, які приймають інсулін тривалої дії, епізод гіпоглікемії найбільш вірогідний у проміжок 4-10 годин з часу його введення



- ⇒ за введення інсуліну середньої тривалості - 2-3 години після ін'єкції
- ⇒ при застосуванні інсуліну короткої дії найнебезпечнішим є проміжок між 30-90 хвилинами з часу введення.

### **За цукрового діабету типу 2:**

- у хворих, котрі вживають препарати сульфонілсечовини, епізоди гіпоглікемії ймовірні, час їх виникнення залежить від виду лікарського засобу і зазвичай зазначений в інструкції.
- Метформін та тiazолідиндіонови засоби гіпоглікемію практично не спричиняють, тому строгих вимог щодо призначення візитів до стоматолога немає.

*Використання епінефрину / адреналіну.* У стресових ситуаціях ендогенне вироблення епінефрину і кортизолу зростає. Ці гормони можуть підвищувати рівень глюкози в крові, тому під час стоматологічного лікування адекватний контроль болю та зниження стресу є надзвичайно важливими.

Для місцевої анестезії варто використовувати препарати без адреналіну або ті, що містять норадреналін або фелипресин як судиннозвужувальну речовину. У хворих з декомпенсованим ЦД стоматологічні втручання при невідкладних станах проводяться тільки в стаціонарних умовах.

Адреналін не протипоказаний у цих пацієнтів, оскільки він сприяє кращій стоматологічній анестезії та значно знижує кількість ендогенного епінефрину, що виділяється у відповідь на біль і стрес. Однак у пацієнтів з супутніми серцево-судинними або нирковими захворюваннями рівні епінефрину можуть потребувати зменшення його дозування.

*Кандидоз ротової порожнини.* Грибкові інфекції у ротовій порожнині можуть свідчити про неконтрольований ЦД і частіше проявляються при гіпофункції слинних залоз. Лікування грибкових інфекцій у пацієнтів з ЦД аналогічне стандартним терапевтичним схемам, за винятком того, що місцеві протигрибкові препарати повинні бути без цукру. Якщо місцева протигрибкова терапія не є успішною через 7-10 днів, можуть знадобитися системні протигрибкові засоби.

*Лікування рецидивуючих інфекцій вірусу простого герпесу.* Лікування рецидивуючої орофасіальної інфекції вірусу простого герпесу слід починати рано, за можливості, на продромальній стадії, щоб зменшити тривалість і симптоми ураження. Ацикловір, фамцикловір або валацикловір можуть використовуватися як з лікувальною метою, так і профілактично, залежно від тривалості та інтенсивності рецидивів. Якщо у пацієнта з ЦД також є ниркова недостатність, нефротоксичні протівірусні препарати (ацикловір, фамцикловір, валацикловір) потребують коригування доз.

*Хірургічні аспекти та пародонтальне лікування.* Перед будь-якою хірургічною процедурою в ротовій порожнині стоматолог повинен переглянути попередню історію хірургічних ускладнень, оцінити глікемічний контроль і поточне лікування ЦД. Після хірургічних процедур важливо, щоб пацієнти не змінювали режим харчування. Загалом, дорослі пацієнти з контрольованим ЦД можуть не потребувати антибіотиків під час і після хірургічних процедур, але вони потрібні при поганій компенсації ЦД. Рішення про призначення

антибіотиків має ґрунтуватися на кількох факторах: поточний рівень і тривалість глікемічного контролю, обсяг запланованих хірургічних процедур, наявність супутніх інфекцій, супутні медичні проблеми, очікуваний рівень післяопераційного болю і стресу та передбачуваний період загоєння.

З великою обережністю застосовують за цукрового діабету імплантацію зубів. Однак цукровий діабет не є абсолютним протипоказанням до імплантації, важливіше тут те, як людина стежить за рівнем цукру в крові.

Видалення зуба у хворого цукровим діабетом може спровокувати запальний процес у порожнині рота. Та й сама процедура іноді викликає декомпенсацію цукрового діабету. Видаляти зуб бажано в ранкові години, а перед операцією ретельно прополоскати рот розчином антисептика.

*Застосування кортикостероїдів.* Терапія кортикостероїдами везикулярно-бульозних станів може підвищувати рівень глюкози у крові хворих. Їх слід використовувати з обережністю. Якщо потрібні системні кортикостероїди, може знадобитися коригування доз цукрознижуючих препаратів ендокринологом і регулярний моніторинг рівня глюкози крові хворим.

*Ксеростомія та ураження слинних залоз.* хворим із ксеростомією радять призначати замінники слини, стимулятори її утворення; або постійно зрошувати слизові. Це попередить розвиток карієсу, приєднання грибкових інфекцій, та покращить суб'єктивну симптоматику.

При *ангулярних хейлітах* радять надавати перевагу кремам та мазям. Ефективними є комбінації з мікродозами глюкокортикоїдів, які забезпечують додатково протизапальний ефект. Хоча глюкокортикоїди мають контрінсулярну дію, вміст їх є порівняно незначним для системного впливу на рівень глікози у крові.

При *синдромі «палаючого рота»*, в основі якого – нейропатичні порушення, радять застосовувати амітриптилін, нортриптилін, клоназепам чи габапентин. Проте, призначення їх повинне бути узгоджене з ендокринологом для виключення міжлікарських взаємодій із іншими препаратами хворого.

Лікування *періодонтиту* повинне бути курсовим, через відносно невеликі проміжки часу; включати призначення антибіотиків (залежно від чутливості мікрофлори). Довели, що антибіотики тетрациклінового ряду сприяють зменшенню продукції модифікованого колагену та руйнування інших компонентів тканин не лише завдяки пригніченню росту патогенних бактерій, але й за незалежними від антимікробних властивостями.

Частою помилкою стоматологів-ортопедів при виборі *конструкції зубних протезів* для пацієнта із цукровим діабетом є недооцінка (або переоцінка) впливу діабету на тканини порожнини рота, а також вплив стану порожнини рота на перебіг діабету. У випадках, коли в пацієнта декомпенсована стадія цукрового діабету, відкласти ортопедичне лікування захворювання до компенсації або, тим більше, відмовити в лікуванні, не можна. Ортопедичне лікування повинне зводитися до виготовлення зубних протезів, що відповідають вимогам до іммобілізації зубів і правильного перерозподілу навантаження.

Металеві з'єднання, що перебувають у порожнині рота, здатні впливати на якісний і кількісний склад слини, ферментну активність. Мікроорганізми, що перебувають у порожнині рота, по-різному прикріплюються до благородного й до неблагородних сплавів. Пацієнтам із цукровим діабетом не можна виготовляти протези й коронки з кобальто-хромового й нікель-хромового сплавів. Для коронок і мостів необхідно використати тільки золото-платиновий сплав, а зйомні протези повинні мати титановий базис. Це перешкоджає появі в роті грибків роду *Candida*, розмноженню пептострептококів і стафілококів.

Кваліфікований стоматолог запропонує пацієнтові з діабетом **комплекс профілактичних мір**. Насамперед, це регулярні, 3-4 рази в рік, огляди порожнини рота й професійне чищення зубів раз у півроку, оскільки зубні відкладення, наповнені бактеріями, за діабету утворюються на внутрішній стороні зубів і не видаляються звичайною зубною щіткою.

Раз у півроку необхідно проводити **курс ремінералізації зубів**. Для чищення зубів рекомендують застосовувати два види зубних паст: 1) утримуючі фтор і кальцій (щоденні); при необхідності можна вибрати пасту для чутливих зубів; 2) пасту для тканин пародонта (застосовувати замість першої 1-2 рази в тиждень при здоровому пародонті; при наявності захворювань пародонта чистити зуби цією пастою треба частіше). Зубна щітка повинна бути м'якою. Міняти зубну щітку треба раз у два-три місяців. У домашніх умовах рекомендується використати полоскання й ванночки з лікарських трав - шавлії, календули, чистотілу, звіробою, евкаліпта, соку каланхое й ін.

#### **Управління невідкладною ситуацією в стоматологічному кабінеті.**

Найпоширенішою невідкладною ситуацією, пов'язаною з ЦД у стоматологічному офісі, є гіпоглікемія. Ознаки та симптоми включають сплутаність свідомості, пітливість, тремтіння, збудження, тривогу, запаморочення, поколювання або оніміння та тахікардію. Сильна гіпоглікемія може призвести до судом або втрати свідомості. Профілактика починається з ознайомлення практикуючого лікаря з загальними медичними ризиками гіпоглікемічних епізодів і оцінки ризику пацієнта щодо розвитку гіпоглікемії. Кожен стоматологічний офіс, який лікує пацієнтів з ЦД, повинен мати легкодоступні джерела пероральних вуглеводів (наприклад, фруктовий сік, безалкогольні напої, тверді цукерки). Як тільки пацієнт відчуває ознаки або симптоми можливої гіпоглікемії, пацієнт або стоматолог повинен перевірити рівень глюкози за допомогою глюкометра, який дає відповідь в межах 15 секунд. Якщо глюкометр недоступний, стан слід лікувати як гіпоглікемічний епізод. Швидкозасвоювані пероральні вуглеводи є засобом вибору, особливо якщо стоматолог не має навичок або обладнання для введення внутрішньовенного, внутрішньом'язового або підшкірного глюкагону або декстрози. Після лікування ознаки та симптоми гіпоглікемії повинні зникнути протягом 10-15 хвилин, але хворого слід повинен уважно спостерігати протягом 30-60 хвилин після одужання ще до години. Другу оцінку за допомогою глюкометра слід провести, щоб переконатися, що досягнуто нормального рівня глюкози в крові перед тим, як пацієнта відпустять.

Практикуючі стоматологи повинні бути знайомі з поширеними тестами, що використовуються для діагностики та моніторингу цукрового діабету. Вони повинні мати в офісі пристрої для моніторингу рівня у крові глюкози або глюкометри, щоб за потреби швидко отримати інформацію про глікемічний статус. Це особливо важливо, коли планується стресова, хірургічна або тривала стоматологічна процедура, щоб стоматолог міг уникнути гіпоглікемічного епізоду.

Визначення ризику гіпоглікемії: запитання, які стоматолог повинен задати пацієнту з ЦД до початку будь-яких маніпуляцій	
1	Чи були у вас будь-коли важкі гіпоглікемічні стани?
2	Як часто у вас бувають гіпоглікемічні реакції?
3	Наскільки у вас добре контрольований діабет?
4	Які ліки від діабету ви приймаєте? Чи застосовували ви їх сьогодні, і якщо так, то о котрій годині? Чи це звичний для вас час? Яку саме дозу ви застосували? чи це ваша стандартна щоденна доза?
5	Що ви їли перед відвідуванням стоматолога сьогодні? О котрій годині? Коли ви вживаєте о цій порі дня їжу зазвичай? Чи не пропускали ви прийоми їжі сьогодні? Чи об'єм та склад їжі був сьогодні типовим для вас?

***Фактори, які підвищують ризик розвитку гіпоглікемічної реакції:***

- пропуск прийому їжі або запізнілий прийом
- передозування інсуліну
- ін'єкція інсуліну в ділянку тіла з високим кровотоком (наприклад, у стегно після масажу, вправ або пробіжки)
- суттєві фізичні навантаження без належного коригування дози цукрознижуючих препаратів
- вживання алкоголю
- ігнорування ранніх ознак гіпоглікемії
- стрес, тривожність
- часті епізоди гіпоглікемії в анамнезі
- низька грамотність пацієнта щодо потенційних ознак і наслідків гіпоглікемії.

**Невідкладна допомога в кабінеті стоматолога при гіпоглікемії:**

1. При збереженій свідомості або при одночасному жувальному і кашльовому рефлексам можливе швидке введення через рот вуглеводів, що легко засвоюються (15 г вуглеводів: наприклад, 125-175 мл фруктового соку або цукровмісного газованого напою; 3-4 чайні ложки цукру; карамельку; випічку з цукровою глазуррю).

2. При тяжкій гіпоглікемії зі втратою свідомості з або без судом (зокрема, з блюванням) ввести внутрішньовенно глюкагон 1 мг або 25-30 мл 50% розчину декстрази. Якщо виконати технічно внутрішньовенну ін'єкцію не вдається, - вколоти 1 мг глюкагону підшкірно або внутрішньом'язево у доступній для цього частині тіла.

3. У разі відсутності глюкагону, при порушенні свідомості і при доброму венозному доступі показано в/в введення розчину 40% глюкози 0,2 мл/кг до виходу з коми, припинення судом.

4. При відновленні свідомості дати вуглеводи, що легко засвоюються через рот.

5. При збереженні порушення свідомості та судомах - повторити введення 40% глюкози до 5 мл/кг. Якщо порушення свідомості та судоми зберігаються, продовжувати крапельне введення 5% глюкози під час транспортування пацієнта до стаціонару.

Медична невідкладна ситуація через гіперглікемію менш імовірно виникне в стоматологічному офісі, оскільки вона розвивається повільніше, ніж гіпоглікемія. Допомога починається з активації медичної системи невідкладної допомоги, відкриття дихальних шляхів і введення кисню. Циркуляцію та життєво важливі ознаки слід підтримувати і контролювати, а пацієнта слід якомога швидше транспортувати до лікарні. Однак у деяких випадках важка гіперглікемія може проявлятися симптомами, схожими на гіпоглікемію. Якщо глюкометр недоступний, ці симптоми слід лікувати як гіпоглікемію.

#### **- Контрольні питання:**

1. Особливості клінічної картини цукрового діабету типів 1 і 2.
2. Принципи діагностики та лікування ЦД 1 і 2.
3. Принципи лікування ускладнень ЦД.
4. Механізми розвитку змін у ротовій порожнині за цукрового діабету.
5. Основні прояви діабету у ротовій порожнині.
6. Особливості стоматологічної тактики за цукрового діабету.

## **7. ЗАХВОРЮВАННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ. ГІПЕРТИРЕОЗ. ЕТІОЛОГІЯ. ПАТОГЕНЕЗ. КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ**

Захворювання щитоподібної залози приводять до серйозного ураження внутрішніх органів, зниження і втрати працездатності в молодому віці. Рання діагностика цих захворювань представляє значні труднощі, і саме від знання основ внутрішніх хвороб залежить своєчасне розпізнавання хвороб щитоподібної залози, призначення адекватної терапії і попередження важких ускладнень.

**Огляд.** Під час рутинного огляду голови та ший стоматолог повинен пальпувати щитовидну залозу. Під час скринінгу щитовидну



Асиметричне збільшення ший за рахунок збільшення щитовидної залози під час огляду у стоматолога

залозу оглядають з відхиленою на один бік головою пацієнта. Лікар використовує пальці обох рук для пальпації щитовидної залози. Далі пацієнту дається вказівка проковтнути, поки екзаменатор оцінює анатомічні межі часток, використовуючи останні три пальці однієї руки. У здорових пацієнтів права частка зазвичай більша.

***Синдром тиреотоксикозу (гіпертиреозу)** - поліетіологічний синдром, прояви якого пов'язані з підвищеною кількістю гормонів трийодтироніну і тетраіодтироніну ( $T_3$  і  $T_4$ ) у крові.*

Причини тиреотоксикозу:

1. дифузний токсичний зоб
2. токсична аденома щитовидної залози
3. тиреоїдит
  - автоімунний Хашімото,
  - підгострий деКервена,
  - фіборозуючий тиреоїдит Ріделя)

***Дифузний токсичний зоб (ДТЗ)** - найбільш часте захворювання (як серед захворювань щитовидної залози, так і в структурі ендокринних захворювань) ДТЗ розвивається в будь-якому віці, частіше в працездатному.*

**Етіологія.** Вивчена недостатньо, в даний час ДТЗ розцінюють як захворювання аутоімунної природи, з генетичним компонентом, яке обумовлене вродженим дефектом у системі імунологічного контролю. Свідченням генетичної природи захворювання є висока частота сімейних форм, виявлення в крові у родичів антитіл до різних елементів щитовидної залози частіше, ніж у загальній популяції, часте поєднання ДТЗ з іншими захворюваннями аутоімунної природи.

Результатом порушення клітинного та гуморального імунітету є накопичення в крові антитіл – імуноглобулінів Ig (в основному класу G), котрі мають здатність взаємодіяти з рецепторами тиреотропного гормону (ТТГ) на мембрані тиреоцитів і, подібно до нього, стимулювати щитовидну залозу. Ці тиреостимулюючі імуноглобуліни успішно конкурують за рецептори до ТТГ, витісняючи дію власне гормонів, і зберігають свою активність більше 2-х тижнів. Такі комплекси з рецепторами називають «довготривалими стимуляторами щитовидної залози». Цей патологічний фактор не піддається жодній іншій регуляції. Щитовидна залоза набуває повної автономності.

**Патогенез** основних симптомів захворювання обумовлений впливом надлишкової кількості гормонів щитовидної залози. Винятком з цього правила є ураження очей (офтальмопатія) - цей симптомокомплекс розвивається за аутоімунним механізмом.

**Тиреоїдні гормони** регулюють обмін енергії в організмі. Вони підсилюють поглинання кисню й активують окислювальні процеси в тканинах.

В нормі при окисленні жирів, білків і вуглеводів виділяється енергія, яка акумулюється у молекулах макроергічних фосфорних сполук, а невелика частина виділяється у вигляді тепла. Енергія макроергічних сполук використовується для виконання функцій органів. При ДТЗ надлишкова

кількість тиреоїдних гормонів заважає акумуляції енергії в макроергічних сполуках, і вона одразу виділяється у вигляді тепла. Також високий вміст Т3 і Т4 збільшує інтенсивність катаболізму: збільшує розпад і знижує синтез білків, прискорює всмоктування вуглеводів у шлунково кишковому тракті і розпад глікогену в печінці, м'язах, збільшує надходження цукру в кров, внаслідок чого виникає гіперглікемія. Прискорюється розпад жирової тканини, чим пояснюється схуднення, збільшується виділення з організму води, а з біорідинами - іонів калію. У зв'язку з посиленням обмінних процесів підвищується потреба у вітамінах.

Через різноманітну дію тиреоїдних гормонів **клініка** гіпертиреозу варіабельна.

*Усі симптоми гіпертиреозу поділяють на 3 групи:*

1. метаболічні ефекти (активація процесів катаболізму)
2. анаболічні ефекти (посилення росту і проліферації окремих видів тканин).
3. сенсibiliзуючі ефекти (підвищення під дією гормонів щитовидної залози чутливості периферійних тканин до контрінсулярних гормонів; зокрема, до катехоламінів шляхом сенсibiliзації  $\beta$ -адренорецепторів).

**Характерна тріада симптомів:** зоб, витрішкуватість, тахікардія.

Хвороба розпочинається поступово, протягом місяців, років, у рідких випадках швидко.

Хворі висловлюють багато *скарг*, як-от: підвищена нервова збудливість, плаксивість, безсоння, серцебиття, ниючий біль у ділянці серця, задишка при невеликому фізичному навантаженні, зниження маси тіла водночас зі збільшенням апетиту, підвищена пітливість, відчуття жару, погана переносимість тепла, м'язова слабкість, підвищення температури до субфебрильних значень, схильність до проносів.

При *фізикальному обстеженні*: хворі метушливі, багатослівні, непослідовні, квапливі, незібрані.

У хворих виявляють рівномірне дифузне збільшення *щитоподібної залози*. Розрізняють п'ять ступенів збільшення щитоподібної залози:

I - збільшений перешийок, який можна промацати;

II - залозу можна виявити при пальпації, вона помітна під час ковтання;

III - збільшену залозу видно при огляді;

IV - великий зоб, конфігурація шиї змінена;

V - зоб досягає дуже великих розмірів

Найбільш чутливою до надлишку тиреоїдних гормонів і першою реагує на них *центральна нервова система*. Характерний симптом Марі – тремор витягнутих рук, який не минає навіть після відволікання уваги хворого.

*Симптоми, викликані підвищенням основного обміну*: задишка на початку не є проявом серцево-дихальної недостатності. Це компенсаторна реакція організму на підвищення основного обміну (підвищення потреби в кисні). посилення потовиділення, тепловіддачі. Хворий відчуває постійне відчуття жару. Піт встигає швидко випаровуватися, шкіра стає еластичною, "оксамитовою". *Посилення катаболізму* сприяє зменшенню ваги і підвищенню

апетиту. Стійка тахікардія відображає підвищення основного обміну і потреби міокарда в кисні. *Температура тіла* підвищена. Хворі часто хворіють на простудні інфекції (носять одяг не по сезону).

*Шкірні покриви*: еластичні, теплі, м'які, нерідко з'являється специфічне забарвлення - бронзова гіперпігментація шкірних покривів - свідчення важкого тиреотоксикозу (тиреоїдні гормони посилюють метаболізм гормонів наднирників, і тим самим створюють їх відносну недостатність). Ця пігментація дифузна, або частіше на верхніх і нижніх повіках (симптом Еренека – рис. 18). Приблизно у 10-15% хворих з'являється специфічні зміни шкіри гомілки у вигляді ущільнення, гіперемії, іноді гіперпігментації, при цьому ущільнюється шкіра передньої поверхні гомілки, частіше на тилу стопи, формуючи щільний слизовий набряк - претібіальну мікседему (накопичення мукополісахаридів, солей, білків) (рис. 19).

*М'язова система*: тиреоїдні гормони у високих концентраціях володіють катаболічним ефектом, і це сприяє розпаду м'язевих протеїнів. Клінічно це проявляється м'язевою слабкістю, іноді доходить до ступеня млявих паралічів. Слабкість може стосуватися окремих груп м'язів або носити генералізований характер. Найчастіше вражаються м'язи нижніх кінцівок.

*Кісткова тканина*: при важких формах тиреотоксикозу у людей похилого віку описані явища остеопорозу, як крайнього прояву катаболізму.

*Серцево-судинна система*: тахікардія, яка з'являється на ранніх етапах. Далі наступають дистрофічні зміни міокарда, які проявляються порушенням ритму і надалі - недостатністю кровообігу. Найбільш характерне порушення ритму - миготлива аритмія, яка спочатку з'являється у вигляді пароксизмів, після цього має постійний характер. Як правило, підвищується систолічний і знижується діастолічний тиск. Зміни артеріального тиску і, зокрема, падіння діастолічного в значній мірі відображають тяжкість тиреотоксикозу. Прогресуюча недостатність кровообігу є найчастішою причиною смерті хворих.

→ **Диференційно-діагностичний тест з тахікардією при неврозі**: треба поррахувати пульс за активності і при відпочинку. При неврозі пульс у стані спокою зменшиться, при гіпертиреозі частота пульсу не зміниться.

*Шлунково-кишковий тракт*: Зниження кислотоутворюючої функції шлунка, дистрофічні зміни слизової; спершу схильність до діареї, яка змінюється закрепамми.

*Ендокринні органи*:

1. наднирники (відносна недостатність надниркових залоз, в умовах стресу може розвинути гостра відносна надниркова недостатність - що становить загрозу для життя).
2. порушення функції інсулярного апарату: тиреоїдні гормони є антагоністами інсуліну. Тому при тривалому перебігу, частих рецидивах, вираженості токсикозу особливо у осіб схильних до діабету можливий розвиток цукрового діабету.
3. порушення функції статевих залоз: у жінок порушення менструального циклу, викидні, безплідність, аменорея; у чоловіків: імпотенція, гінекомастія.



### **Симптоми офтальмопатії:**

- витрішкуватість (екзофтальм);
- зміни, обумовлені збільшенням симпатичної іннервації очних м'язів: широке розплющення очних щілин (симтом Дальрімпля), блиск очей (симптом Крауса), рідке кліпання повік (симптом Штельвага), під час руху очного яблука вниз між верхньою повікою та райдужною оболонкою залишається біла смужка склери (симптом Грефе), слабкість конвергенції (симптом Мебіуса).

**Екзофтальм** - випинання очного яблука допереду (рис. 20) на 20-25 мм, замість 13-14 мм у нормі (при офтальмометрії), виникає внаслідок збільшення об'єму тканин, розташованих позаду очного яблука (це обумовлене набряком, лімфоцитарною і жировою інфільтрацією, венозним застоєм). Хворі скаржаться на тиск в очних яблуках, світлобоязнь, відчуття «піску» в очах, двоїння, слезотечу; в них обмежується рух очних яблук у напрямках догори і в сторони. При гіпертиреозі екзофтальм і гіперплазія щитоподібної залози є, як правило, двобічними.

### **Ступені важкості тиреотоксикозу**

1 ст. легкий перебіг	пульс 100 ударів на хвилину, втрата ваги 3-5 кг
2 ст. середня тяжкість	пульс 100 -120 ударів в хвилину, втрата ваги 8-10 кг
3 ст. важкий перебіг	пульс 120 -140 і більше, різке схуднення

### **Діагностичний комплекс:**

Лабораторні дослідження дозволяють об'єктивно зареєструвати підвищену гормональну активність щитоподібної залози. Показники вмісту в крові тиреотропного гормону ТТГ (знижений), тироксину (Т<sub>4</sub>) і трийодтироніну (Т<sub>3</sub>) (вміст значно зростає), зв'язаного з білком йоду дозволяють оцінити функціональний стан щитоподібної залози.

Певне діагностичне значення має оцінка функції щитоподібної залози після введення радіоактивного йоду. При еутиреоїдному стані поглинання йоду щитоподібною залозою через 2 год по тому - 6-18 %, через 4 год - 8-24%, через 2-4 год - 14-40 %. При ДТЗ відзначається 100 % непоглинання радіоактивного йоду щитоподібною залозою протягом перших 2-3 год.

Імунологічне дослідження дозволяє виявити:

- Тиреостимулюючі антитіла (специфічні маркери дифузного токсичного зобу)
- Проба на всі автоантитіла до рецепторів ТТГ (методика дешевша, специфічна у 75% випадків)
- Антитіла до мікросомальних антигенів та йодпероксидази виявляють при дифузному токсичному зобі та хронічному лімфоцитарному тиреоїдиті.

За допомогою ультразвукового дослідження, радіоізотопного сканування, комп'ютерної томографії або МРТ-сканування щитоподібної залози виявляють її топографію, розміри, структуру (при ДТЗ структура гомогенна).

*Доплерографія* використовується для оцінки кровотоку в щитовидній залозі. Підвищений кровотік може свідчити про гіпертиреоз. *Тонкогolkова аспіраційна біопсія* нині широко використовується для отримання зразків тканини щитовидної залози з метою подальшого цитологічного дослідження, особливо у випадках наявності вузлів.

**Лікування** може бути консервативним і хірургічним.

Основним завданням консервативного лікування ДТЗ є корекція гіпертиреозу і переведення його в еутиреоїдний стан.

**Тиреостатики** (тіонаміди, препарати метилмеркаптоїмідазолу, препарати тіосечовини) - були впроваджені в клінічну практику для лікування синдрому тиреотоксикозу в 40-ті роки минулого століття, різко змінивши долю, прогноз і якість життя хворих при ДТЗ. Вони входять у перелік основних препаратів ВООЗ і актуальні дотепер. Дія їх спрямована на пригнічення синтезу три- і тетраїодтироніну в щитовидній залозі.

В Україні використовуються **тіонаміди**. Основна їх дія обумовлена центральним впливом, тобто інгібуванням двох стадій біосинтезу тиреоїдних гормонів: стадії органіфікації і конденсації. Цей ефект вони здійснюють шляхом зниження активності пероксидази, недостатність якої призводить до зменшення швидкості окислення і органіфікації йоду.

а) *мерказоліл (тіамазол)* (випускається у вигляді таблеток по 5 мг. Добова доза - 30 мг (по 2 таблетки 3 раз на день). Дія настає через 2-3 тижні, тому що в щитовидній залозі є запаси йоду і зв'язування пероксидазних систем відбувається не відразу, метатилін, метилмазол). Мерказоліл застосовують до настання еутиреозу, потім переходять на менші підтримуючі дози. Прийом може бути тривалий, до півтора року. Зменшення дози повинне бути поступовим. *Побічні ефекти* мерказолілу, на жаль, досить обширні і включають кропив'янку, шлунково-кишковий дискомфорт (гіркота в роті). Агранулоцитоз та його ускладнення – некротичну ангіну - (лейкоцитопенія 1000-800, нейтрофілів 2-3%) спостерігають у 1% хворих (при підвищенні температури і болях у горлі слід припинити прийом препарату). До 2013 р. в Україні в більшості випадків для лікування гіпертиреозу застосовувався лише цей препарат.

б) У 2013 році в Україні з'явилася альтернатива – *карбімазол (еспа-карб)*, що добре себе зарекомендував в Європі. Це проліки, які в організмі перетворюються на активний метаболіт — метимазол (тіамазол). Таким чином, він має ті ж самі фармакологічні властивості, що і тіамазол. Перевага його полягає у меншій кількості побічних ефектів і кращій переносимості частиною хворих.

II. *β-адреноблокатори* призначають, поки мерказоліл на розпочав свою дію. Використовується індивідуальний підбір засобу і дози.

III. *Препарати неорганічного йоду - розчин Люголя*. Йод блокує протеолітичні ферменти в щитовидній залозі, швидко зменшує рівень тиреоїдних гормонів. Довго препаратами неорганічного йоду не лікують.

**Показання до операції:**

1. Дуже велика залоза.

2. Недостатньо підтримуючих доз мерказоліла.

3. Резистентність до лікування: 1-2 роки без ремісії.

Після 35-40 років іноді застосовують радіоактивний йод-131, у молодому віці його при ДТЗ не призначають, тому що можливий великий ризик розвитку раку щитовидної залози.

**Вузловий токсичний зоб (ВТЗ)** - токсична аденома – доброякісне гормонорозбуджувальне пухлинне захворювання щитовидної залози, що проявляється гіпертиреозом без офтальмопатії.

Зустрічається рідше, як правило, після 40 років, частіше у жінок.

**Патогенез:** наявність імунологічних розладів у загальному не доведена. Є гормонально активна пухлина, яка автономна сама по собі. Вироблення гормонів не така постійна, як при ДТЗ.

**Клініка** має хвилеподібний перебіг: періоди погіршення змінюються періодами ремісії і навпаки. ЦНС чутлива до надлишку тиреоїдних гормонів, однак зміни психіки не так виражені, як при ДТЗ. Міокард найбільш чутливий до шкідливої дії тиреоїдних гормонів: порушення ритму (миготлива аритмія). Часто ставлять діагноз ІХС. Зовнішніх знаків хвороби (офтальмопатії) немає, що часто веде до ігнорування стану щитовидної залози і діагностичних помилок.

**Діагностика:** збільшення концентрації тироксину та трийодтироніну.

Лабораторні дані можуть бути малопереконливі, навіть не виключена нормальна концентрація ТТГ у сироватці крові. З метою підтвердження діагнозу використовують методи візуалізації вузлового утворення в щитовидній залозі (УЗД, КТ, МРТ, радіоізотопне сканування тощо). При наявності утворення більше 5 мм рекомендовано толкоголкову біопсію.

**Тиреоїдит** – хронічний запальний процес у щитовидній залозі аутоімунного генезу, який супроводжується вираженою лімфоїдною інфільтрацією та деструкцією тиреоцитів.

**Класифікація.** Етіологічна, імунопатологічна та клінічна гетерогенність аутоімунних тиреоїдних синдромів відображена в значній кількості класифікацій. Загальноприйняте виокремлення клініко-морфологічних варіантів хронічних тиреоїдитів є таким:

- гіпертрофічний аутоімунний тиреоїдит (зоб Хашимото) (E06.3);
- підгострий тиреоїдит Де Кервена (вірусний, гранулематозний);
- фіброзно-інвазивний тиреоїдит (зоб Ріделя) (E06.5);

за змінами у щитовидній залозі тиреоїдити бувають:

- дифузними
- вузловими (осередковими)

за функцією:

- еутиреоїдними
- гіпертиреоїдними
- гіпотиреоїдними

**Етіологія** тиреопатій вивчена недостатньо. Провокуючими чинниками можуть бути радіаційне ураження, надлишкове вживання йоду, йодовмісних препаратів (аміодарону), надмірне використання рентгенконтрастних речовин, препаратів літію, вагітність та старіння, кожен з яких впливає на імунну систему. Підгострий тиреоїт може провокуватися перенесеною вірусною інфекцією (аденовіруси, віруси грипу, паротиту тощо)

**Патогенез.** До розвитку явних клінічних проявів АІТ аутоімунний процес проходить декілька етапів розвитку (генетична схильність; індукція аутоімунітету; неконтрольоване утворення аутореактивних Т-клітин й аутоантитіл (IgG), що виникає через порушення імунної регуляції; ефекторний період; підтримання і подальше прогресування аутоімунної реакції).

- при підгострому тиреоїдиті спершу у результаті деструкції фолікулів щитовидної залози і викиду їх вмісту в кров розвивається транзиторний гіпертиреоїдний стан; надалі за принципом зворотньою звязку настає фаза тимчасового гіпотиреозу. В середньому за півроку на місці ураження розвивається фіброз. Рівень продукції гормонів залозою вирівнюється.

- Поєднання зоба Ріделя з фіброзом інших локалізацій (ретроперитонеальним, медіастінальним, ретробульбарним) дає можливість стверджувати, що фіброзний тиреоїдит є проявом багатоцентрового фіброзу в організмі. Сполучна тканина проростає не тільки у ЩЗ, а також у її капсулу і прилеглі тканини й органи.

**Клініка.** Аутоімунний тиреоїдит розвивається поступово і тривалий час пацієнтів не турбує. Найчастіше захворювання діагностують у стані гіпотиреозу. Зоб Хашимото зустрічається майже в 90% випадків, проявляється прогресуючим збільшенням залози і відносно повільним розвитком гіпотиреозу. Характерними є неприємні відчуття (тиску) у передній поверхні шії. *Фізикальне обстеження:* наявність симетричного, щільного, рухливого зоба, частіше неоднорідної консистенції.

*Хронічний фіброзний тиреоїдит* характеризується вираженим фіброзом щитовидної залози і оточуючих тканин. Захворювання проявляється симптомами стискання поворотного гортанного нерва; хворі скаржаться на стискання в ділянці шії, погіршення дихання і ковтання. При пальпації знаходять надзвичайно щільну нерухому щитовидну залозу. Рівномірно збільшеною може бути вся залоза або тільки одна її частина; інколи залоза кільцем охоплює трахею. Антитиреоїдні аутоантитіла, як правило, відсутні.

*Діагностичний комплекс* включає:

### **1. Лабораторні дослідження:**

- *Тиреоїдні гормони:* тиреотропний гормон (ТТГ), вільний тироксин (вільний Т4), вільний трийодтиронін (вільний Т3)
- *Антитіла:* до тиреопероксидази (анти-ТПО); до тиреоглобуліну (анти-ТГ); до рецептора ТТГ (ТРАБ)

### **2. Візуалізаційні методи:**

- *Ультразвукове дослідження (УЗД):* Використовується для оцінки розміру, структури та наявності вузлів або кіст щитовидної залози. Доплерівське УЗД може допомогти оцінити кровопостачання.

- *Сцинтиграфія щитовидної залози*: Введення радіоактивного йоду або технецію для оцінки функціональної активності залози та виявлення ділянок з підвищеним або зниженим поглинанням ізотопу.

**4. Біопсія щитовидної залози:** *Тонкоголкована аспіраційна біопсія (ТГАБ)*: Виконується для отримання зразків тканини щитовидної залози для цитологічного дослідження, особливо якщо є підозра на аутоімунний тиреоїдит або рак.

**5. Інші методи:**

- *Магнітно-резонансна томографія (МРТ) або комп'ютерна томографія (КТ)*: Використовуються рідко, зазвичай у випадках підозри на залучення сусідніх структур або при великих утвореннях.
- *Еластографія*: Спеціалізований ультразвуковий метод, який оцінює жорсткість тканин щитовидної залози, що може бути корисним при діагностиці фіброзних тиреоїдитів.

Тяжким ускладненням гіпертиреозів є **тиреотоксичний криз**, який проявляється вираженим підвищенням усіх симптомів тиреотоксикозу: зростаючим підвищенням  $t^{\circ}$  тіла до  $40^{\circ}\text{C}$ , різким збудженням, маяченням і галюцинаціями, нестримним блюванням, проносом, тахікардією до 160-200 уд/хв, миготливою аритмією, гіпотензією, жовтяницею, м'язовою гіпотонією, зневодненням, порушенням мінерального обміну (зниження концентрації у плазмі натрію, калію, хлоридів, розвитком алкалозу). Крайнім ступенем є розвиток коми, яка часто призводить до летального кінця.

*Усунення гострих проявів тиреотоксикозу* виконують, застосовуючи:

1. Охолодження хворого. Для цього застосовують фізичні методи впливу: вологе обтирання, грілки з льодом, вентилятор, уводять кисень через носовий катетер зі швидкістю 2 л/хв.

- *Для зниження температури не слід вживати аспірин*: він збільшує вільну концентрацію тиреоїдних гормонів.

2. Для зниження секреції  $T_3$  і  $T_4$  вводять довенно 1 мл 1% розчину Люголя на 1 л 5% р-ну глюкози, приготовленого на ізотонічному розчині хлориду натрію. Розчин Люголя можна вводити в шлунок через тонкий зонд або в мікроклізмі, або давати всередину по 30-40 крапель 3 рази на день на молоці (при необхідності дозу Люголя збільшують до 40-50 крапель кожні 4 години). Відміна йоду поступова.

3. Мерказоліл дозою 60-100 мг одразу, а далі а далі по 40-50 мг кожні 4 години протягом першої доби перорально (вводять через зонд). На другу добу мерказоліл дозою 40-60 мг вводять з розчином Люголя тричі по 30 крапель. Хоча він безпосередньо не впливає на вже накопичені рівні гормонів у крові, проте, запобігає їх подальшому наростанню.

2. Зменшення ефектів катехоламінів, насамперед кардіоваскулярних, меншою мірою психоневрологічних, досягають за допомогою  $\beta$ -адреноблокаторів під контролем гемодинамічних параметрів. Зазвичай надають перевагу пропранололу, котрий додатково гальмує периферичну конверсію тиреоїдних гормонів. Уводять його по 0,5–3 мг кожних 3–6 годин внутрішньовенно повільно (на 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду).

Водночас частина фахівців надає перевагу есмололу -  $\beta$ -блокатору ультракороткої дії, що вводять внутрішньовенно у початковій дозі 0,25–0,5 мг/кг кожних 5–10 хв, а далі шляхом інфузії з розрахунку 0,05–0,1 мг/кг/хв. За наявності протипоказань (виражений бронхообструктивний синдром, цукровий діабет) можливе введення метопрололу тартрату по 5–10 мг кожних 6–8 годин внутрішньовенно повільно або блокаторів кальцієвих каналів (верапаміл, дилтіазем).

3. При недостатності функції кори надниркових залоз потрібне буде використання глюкокортикостероїдів. Застосовують гідрокортизон по 100 мг кожні 6-8 один довенно або преднізолон по 200-300мг на добу разом з 50 мл 5% р-ну аскорбінової кислоти упродовж першої доби, надалі дозу глюкокортикостероїдів знижують.

4. Для усунення дегідратації та інтоксикації вводять в/в до 2-3 л рідини (фізіологічний розчин, 5%-й розчин глюкози тощо), для покращання мікроциркуляції - реополіглюкін.

5. Проводять адекватну симптоматичну терапію хворих з серцевою недостатністю. Призначають:

- при миготливій аритмії 1,0 мл 0,025% розчину дігосину в 20,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 2 рази на день;
- при розвитку набряку легень - 60-80 мг фуросеміду;
- при розвитку гострої лівошлуночкової недостатності зі зниженим артеріальним тиском - 5-15 мкг/кг/хв допаміну в 200 мл 5% розчину глюкози внутрішньовенне крапелько або добутрекс (250 мг в 500 мл 5% розчину глюкози внутрішньовенне крапельне по 2 мкг/кг/хв.);
- глюкозо-інсуліно-калієва суміш (300 мл 10% розчину глюкози, 50,0 мл 4% розчину калію хлориду, 8 од. інсуліну, 100 мг кокарбоксілази).

6. Лікування нервового та психомоторного збудження: - седуксен 1,0-2,0 мл;  
- 1,0 мл 0,5% розчину галоперидолу під контролем артеріального тиску.

Незважаючи на інтенсивну терапію, летальність при тиреотоксичному кризі залишається високою.

### **Основні аспекти настороги для стоматолога та особливості тактики при гіпертиреозах.**

#### ***Стоматологічні аспекти гіпертиреозу.***

Пацієнти з захворюваннями щитоподібної залози становлять виклик для стоматологів. Розуміння причин і наслідків дисфункції щитоподібної залози є надзвичайно важливим для стоматолога з двох причин.

По-перше, стоматолог може першим запідозрити серйозний розлад щитоподібної залози та допомогти в ранній діагностиці. Рутинне обстеження голови та шиї може виявити ознаки захворювання щитоподібної залози, включаючи зміни в окуломоторній функції, випинання очей, надмірне потовиділення, збільшення щитоподібної залози або язика, лінгвальну тканину щитоподібної залози та труднощі при ковтанні. Таким чином, як частина команди охорони здоров'я, стоматолог відіграє важливу роль у виявленні аномалій щитоподібної залози.

Друга причина полягає в уникненні можливих стоматологічних ускладнень, пов'язаних із лікуванням пацієнтів із захворюваннями щитоподібної залози, за рахунок модифікації стоматологічного догляду. Обізнаність про стан пацієнта та поточний етап лікування важлива для розуміння можливих модифікацій, необхідних для стоматологічного лікування. Тривалість і поточний стан терапії важливі для розуміння метаболічного контролю пацієнтів. Обізнаність про різні аспекти захворювання та лікування, побічні ефекти ліків або фармакологічні взаємодії, а також пильність щодо появи ознак чи симптомів гормонотоксичності є серед обов'язків фахівця-стоматолога.

### **Прояви гіпертиреозу у ротовій порожнині.**

*Найчастішими патологічними знахідками в ротовій порожнині за гіпертиреозу є:*

1. Частий карієс зубів
2. підвищена зношувальність зубів та зміни зубної емалі
3. гіперплазія позагландулярної тиреоїдної тканини (у певного відсотка хворих вона може розташовуватися в задньо-бокових відділах язика)
4. остеопороз кісток щелеп
5. в поодиноких випадках – захворювання пародонта і періодонта
6. дизестезія - «синдром палаючого рота»
7. зміни слиновиділення: сіалорея на ранніх стадіях з трансформацією у ксеростомію

У **дітей** при гіпертиреозі спостерігають гіпоплазію тканин зуба, що збігається за часом з періодом формування корінних зубів. Коронки зубів можуть бути не змінені, але корені часто масивні. Кількісні порушення зубів і аномалії зубних рядів не характерні. Збільшення синтезу тироксину, особливо в пубертатному віці, може сприяти підвищенню проліферативних процесів і в результаті привести до гіпертрофічного гінгівіту.

Для гіпертиреозу в **дорослому віці** характерний **дисколороз** зубів: вони набувають перлинно-білого аж до синюватого кольору з яскравим блиском, нерідко з підвищеною прозорістю біля ріжучого краю.

При гіпертиреозі реєструють підвищення поширеності та інтенсивності карієсу зубів, більш виражене у дорослих пацієнтів. Відзначають залежність перебігу карієсу від тривалості і тяжкості основного захворювання. Специфіка карієсу полягає в пришийковому ураженні фронтальних зубів, швидкому перебігу процесу і високій частоті ускладнених форм.



Шийковий карієс при у хворої з патологією щитовидної залози

Виявлено зміну *ультраструктури емалі* - зниження мікротвердості дентину; емалеві призми витягуються і змінюють напрям.

Частота захворювань *періодонту* при гіперфункції щитовидної залози, як правило, не виходить за межі звичайної, але активність дистрофічних процесів залежить від активності і тривалості основного захворювання.

Зміни *функції слинних залоз*: при гіперфункції щитовидної залози на початкових стадіях відмічено значне підвищення швидкості слиновиділення, збільшення вмісту калію, зниження концентрації загального білка, кальцію і лактатдегідрогенази слини. Пізніше процес змінюється на протилежний (аж до розвитку ксеростомії). Серед основних причин виділяють дві:

1. часта асоціація із полігландулярним аутоімунним синдромом, при ньому слинні залози вражаються за типом синдрому Шегрена;
2. ряд ліків, що використовують для лікування гіпертиреозу, можуть впливати на продукцію слини.

#### ***Стоматологічна тактика за гіпертиреозу.***

Пацієнти, які отримують ефективне лікування з приводу гіпертиреозу, не мають протипоказів до стоматологічних втручань.

Один зі способів, яким стоматологічний професіонал може захистити щитоподібну залозу, — це використання захисного коміра для щитоподібної залози під час рентгенографії пацієнта. Щитоподібна залоза надзвичайно чутлива до радіації, і надмірний вплив радіації є відомим фактором ризику розвитку різних захворювань щитоподібної залози. Робіть цифрові рентген-знімки замість плівкових, тому що вони загалом безпечніші та при такій методиці пацієнт отримує меншу дозу радіації. Обов'язково використовуйте захист/щиток для ділянки шиї та щитоподібної залози.

Основні ускладнення у пацієнтів із гіпертиреозом і гіпотиреозом пов'язані з серцевою коморбідністю. Консультація з лікарем первинної медичної допомоги або ендокринологом пацієнта є доцільною, якщо під час обстеження виявлено будь-які ознаки чи симптоми захворювання щитоподібної залози.

***Гемостаз:*** пацієнти з гіпертиреозом можуть мати підвищений артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень через вплив тиреоїдних гормонів на активність симпатичної нервової системи. Пацієнти з високим артеріолярним тиском можуть потребувати збільшеної уваги і довшої місцевої компресії для зупинки кровотеч. Пацієнти з гіпертиреозом, які приймають варфарин натрію, мають підвищений метаболізм цього препарату, що може призвести до змін у раніше терапевтичних показниках згортання крові. Використання адреналіну чи інших пресорних амінів також може спровокувати гіпертонічний криз.

***Дія препаратів та взаємодії:*** Через тривале вживання ліків для гіпертиреозу та ризик поліпрагмазії, стоматолог повинен бути ознайомлений з поточним переліком медикаментів пацієнта. Внаслідок побічних ефектів лікування може розвиватися збільшена схильність до інфекцій, оскільки тиреостатики можуть спричиняти агранулоцитоз або лейкопенію.



Комбіновані знеболювальні препарати, що містять ацетилсаліцилову кислоту (аспірин), протипоказані у пацієнтів з гіпертиреозом через те, що він впливає на білкове зв'язування  $T_4$  та  $T_3$ , збільшуючи вміст у крові їх вільної форми. Це може погіршити симптоми тиреотоксикозу, тому необхідно уникати їх застосування у таких пацієнтів.

Нестероїдні протизапальні препарати слід використовувати з обережністю у пацієнтів з гіпертиреозом, які приймають  $\beta$ -блокатори, оскільки перші можуть зменшити ефективність останніх.

Використання адреналіну та інших симпатоміметиків вимагає особливого контролю при лікуванні пацієнтів з гіпертиреозом і тих, хто приймає неселективні  $\beta$ -блокатори. Він діє на  $\alpha$ -адренергічні рецептори, викликаючи вазоконстрикцію, а також на  $\beta_2$ -рецептори, викликаючи вазодилатацію. Неселективні  $\beta$ -блокатори усувають вазодилатуючий ефект, підсилюючи зростання адсинергічного артеріального тиску.

*Стрес:* Одним із проявів гіпертиреозу є синдром підвищеної нервово-емоційної лабільності і подразливості хворих. Пацієнти з гіпертиреозом мають збільшений рівень тривоги, а стрес або хірургічне втручання може посилити реакцію пацієнта на зубний біль або й спровокувати тиротоксичний криз. На прийомі у стоматолога у таких пацієнтів може статися гострий напад тривожності і паніки; за вираженого гіпертиреозу він може супроводжуватися і соматичними ознаками: зростанням артеріального тиску, серцебиттям, зривом серцевого ритму (фібриляція передсердь). Саме тому рекомендоване усунення потенційно стресогенних факторів і належний психологічний підхід до даної когорти хворих. Плановий стоматологічний візит слід відкладати для пацієнтів з гіпертиреозом, які проявляють ознаки чи симптоми тиротоксикозу.

*Фториди* мають здатність імітувати дію тиротропіну (ТТГ). Надлишковий фтор в організмі корелює з дефіцитом йоду. Фтор і йод, як члени групи галогенів, мають антагоністичний взаємозв'язок. Надлишок фториду в організмі може впливати на функцію щитоподібної залози. Пацієнти, які хочуть уникнути впливу фториду на їхню щитоподібну залозу, можуть використовувати зубну пасту без фториду, або оральний нейтралізуючий гель.

*Амальгамні*, або "срібні" пломби, містять 50 відсотків ртуті за вагою. Вони також містять невелику кількість срібла, олова, міді та цинку. Амальгами є основним джерелом впливу ртуті на популяцію, складаючи на сьогодні дві третини впливу ртуті на людину. Кожного разу, коли людина з пломбами такого типу жує, ртутний пар вивільняється з пломб. Випаровування ртуті з амальгамних пломб відбувається приблизно в кількості від двох до 28 мікрограмів на поверхню пломби на день. Приблизно 70-80 відсотків цього може бути поглинено організмом.

Пацієнти з хворобою Хашимото мають генетичну схильність до автоімунних процесів, і підвищену чутливість до металів. Дослідження показують, що ртуть з амальгамних пломб накопичується в тканинах щитоподібної залози, і рівень ртуті в організмі відповідає кількості пломб, які були у людини. Для таких хворих ртутний вплив може бути особливо

проблематичним, оскільки ртуть впливає на перетворення  $T_4$  в  $T_3$  та спричиняє збільшення антитіл до тиреоглобуліну.

Неліковані *інфекції м'яких тканин* ротової порожнини, запущені форми пародонтозу, хронічні періодонтити можуть стати факторами, які стимулюють прогресування автоімунного тиреоїдиту.

Лікар-стоматолог повинен не забувати, що грізним ускладненням тиреотоксикозу, з яким він може зіткнутися у щоденній практиці, є тиреотоксичний криз («тиреїдний шторм»). Спричиняти його можуть механічні фактори (тиск на ділянку щитовидної залози, травма), гостра інфекція чи сам процес стоматологічного втручання.

*Стан і функція слинних залоз.* Пацієнти з автоімунними захворюваннями щитоподібної залози (хронічний тиреоїдит Хашімото) також можуть бути схильні до інших автоімунних захворювань сполучної тканини, включаючи синдром Шегрена. Антинуклеарні антитіла знаходять у третини пацієнтів із автоімунними захворюваннями щитоподібної залози, а синдром Шегрена виявляють у кожній десятій ANA-позитивній пацієнтки з автоімунними захворюваннями щитоподібної залози.

#### **- Контрольні питання:**

1. Класифікація захворювань щитоподібної залози.
2. Клініка дифузного токсичного зобу
3. Діагностика дифузного токсичного зобу.
4. Клінічні варіанти тиреоїдиту
5. ускладнення гіпертиреозу – клініка, невідкладна допомога.
6. Основні лікарські засоби, які використовуються при лікуванні гіпертиреозу
8. Прояви гіпертиреозу у ротовій порожнині.
10. Особливості стоматологічної тактики у хворих із захворюванням щитовидної залози.

## **8. ГІПОТИРЕОЗ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ**

**Гіпотиреоз** - це поліетіологічний синдром, в основі лежить недостатність функції щитовидної залози.

*Первинний* (тиреопривний) гіпотиреоз – це стан, в основі якого є захворювання щитовидної залози і зменшення продукції її гормонів –  $T_3$  і  $T_4$ . Зустрічається найчастіше. *Вторинний гіпотиреоз* спричинений патологією передньої долі гіпофіза і низьким рівнем продукції тиреотропного гормона. *Третинний* – зумовлений патологією гіпоталамуса (зниження секреції тиротропін-релізінг-гормону)

**Етіологія.** *Причини первинного гіпотиреозу:* 1. ідіопатичний гіпотиреоз, ендемічний зоб. 2. Аутоімунні тиреоїдити (друге місце по частоті). 3. стан після лікування йодом-131. 4. Аплазія або гіпоплазія щитовидної залози. 5. асимптоматичний хронічний апластичний тиреоїдит. 5. Тотальна або субтотальна струмектомія.

*Причини вторинного та третинного гіпотиреозу:*

1. Синдром Шиєна (або Шихана). Післяпологовий некроз передньої долі гіпофіза уУ жінок при пологах з важкою кровотечею чи колапсом. 2. Пухлини передньої долі гіпофіза. Самі вони гормонально неактивні, але спричиняють компресію здорової частини. 3. Гемохроматоз. 4. Саркоїдоз. 5. Метастази. 6. Судинні захворювання центральної нервової системи. 7. Аутоімунні порушення. 8. травма голови.

**Патогенез гіпотиреозу** пов'язаний із зниженням продукції тиреоїдних гормонів, порушенням обмінних процесів.

**Порушення білкового обміну:** дефіцит тиреоїдних гормонів веде до сповільненого синтезу і розпаду білка, порушення обміну глікозаміногліканів, накопичення в тканинах глікопротеїда муцину, гіалуронової і хондроїтин-сірчаної кислот, які мають гідратаційну властивість і викликають своєрідний слизовий набряк тканин і органів, а також асцит, гідроперикард, гідроторакс.

**Порушення енергетичного обміну:** Зменшується активність мітохондрій, знижується утворення тепла і погіршується постачання тканин киснем. При гіпотиреозі сповільнюється всмоктування глюкози в кишечнику, її утилізація в організмі. Зменшується активність катехоламінів і активність симпатoadреналової системи.

**Порушення ліпідного обміну** проявляється зниженням синтезу та розпаду жирів. Тому в крові зростає вміст холестерину, триацилгліцеридів, ліпопротеїдів (II і IV тип гіперліпопротеїнемії).

Дефіцит тиреоїдних гормонів у дітей спричинює сповільнення розумового та фізичного розвитку, аж до виникнення гіпотиреоїдної низькорослості та кретинізму.

При первинному гіпотиреозі внаслідок відсутності гальмівного впливу тиреоїдних гормонів на гіпофіз і гіпоталамус збільшується виділення тиреотропіну, тиреоліберину. Через імунологічну та структурну подібність тиреоліберину до пролактоліберину посилюється виділення пролактину з розвитком галактореї.

**Клініка вираженого гіпотиреозу:** типовими скаргами є: кволість, сонливість, сухість, огрубіння шкіри, сповільнення вимови, одутлість обличчя, випадіння волосся і ламкі нігті (до 90%); мерзлякуватість (64%), брадикардія (58–70%); зниження пам'яті, зростання маси тіла, захрипання голосу (50–70%), парестезії (52%), закрепи (48%), зниження слуху (до 22%). У жінок спостерігають галакторею, мено- та метрорагії. У чоловіків нерідко зниження libido, потенції та сперматогенезу.

1. **Зміни з боку нервової системи:** зниження пам'яті, інтелекту, сонливість, апатія, сповільнення мови і мислення (скандована мова), депресія, глухота, зниження працездатності.

2. **Зміни з боку серцево-судинної системи:** болі в ділянці серця, поширення меж серця за рахунок слизового набряку та гідроперикарду, послаблення звучності тонів серця, брадикардія; на ЕКГ – зниження біоелектричної активності міокарду, ранні дифузні зміни міокарду. Виявляють невідповідні віку прояви атеросклерозу, кардіосклерозу, серцеву недостатність.

Якщо у перикардії рідина, то рентгенологічно збільшується розмір серця, стає низьким вольтаж зубців на ЕКГ.

3. *Зміни з боку шлунково-кишкового тракту:* зниження апетиту, потовщення язика, здуття живота, закрепи, зниження потреби в рідині, розвиток жовчно-кам'яної хвороби.

4. *Шкіра та її додатки:* шкіра потовщена, суха, тріскається: слизовий (твердий) набряк на обличчі, тулубі, руках і ногах. На щоках – рубець. Долоні жовтого кольору через відкладання каротину. Позитивний симптом “брудних рук” і “брудних ліктів”. Випадіння волосся, тонус м'язів підвищений, ригідність та потовщення литкових м'язів. Потовщення слизової оболонки рота, голосових зв'язок обумовлює охриплість голосу. У виражених випадках з'являються набряки навколо очей, губ. Надключичні ямки згладжуються, набряклість кистей, стоп.

5. *Порушення обміну речовин:* зниження температури тіла до 35-34,5°C, що обумовлює постійну мерзлякуватість.

6. *Щитоподібна залоза* не збільшена або пальпується зоб різного ступеня щільності.

#### **Лабораторні та інструментальні дані:**

*Загальний аналіз крові:* нормохромна анемія

*Біохімічний аналіз крові:* гіперхолестеринемія, гіпербеталіпопротеїдемія.

*Дослідження вмісту тиреоїдних гормонів:* зниження рівня  $T_3$  і  $T_4$  та підвищення рівня ТТГ (при первинній формі). У частини хворих зниження функції кори наднирникових та статевих залоз.

*При УЗД* – гіпоплазія щитовидної залози або ознаки аутоімунного тиреоїдиту, вузлуватого зобу.

**Вторинний гіпотиреоз.** На додачу до вищеперелічених ознак, характерні головні болі, порушення зору. Рідко буває мікседема (тільки, якщо різко знижена кількість  $T_3$  і  $T_4$ ). Виявляються ознаки полігландулярних порушень:

- Порушення функції статевих залоз (аменорея, імпотенція, безпліддя).
- Недостатність інших тропних гормонів - схуднення, зниження апетиту.
- Лабораторні дані: зменшення всіх трьох показників:  $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ.

*Диференційний діагноз первинного і вторинного гіпотиреозу:* проводиться на підставі проб з тироліберином і тиротропіном. Гіпоталамічне походження гіпотиреозу підтверджується збільшенням рівня тиреоїдних гормонів у крові після стимуляції тироліберином, гіпофізарне – позитивною пробою з тиротропіном. Відсутність ефекту у відповідь на стимуляцію підтверджує первинний гіпотиреоз. При останньому частіше виявляється підвищений титр антитіл до тиреоглобуліну або тканини щитоподібної залози.

**Лікування гіпотиреозу спрямоване на заміщення функції щитовидної залози (гормональна терапія), підтримку синтезу гормонів щитовидкою, симптоматичне лікування**

Рекомендована дієта з обмеженням продуктів, багатих на холестерин і хлористий натрій.

*Основний метод лікування* - замісна терапія. В наш час стан гіпотиреозу легко усувається замісною терапією штучно синтезованими гормонами L- $T_4$

(препарати L-Тироксин, Левотироксин, Тиро-4, Еутирокс, Л-Тирок та ін.). Препарат випускається у таблетованій формі в дозах 25, 50, 100 мг.

Прийом L-тироксину починають з 25-50 мкг, поступово збільшуючи дозу до зникнення проявів гіпотиреозу. Добову дозу встановлюють індивідуально залежно від даних лабораторних досліджень і клінічних показань. Якщо не прописано іншого, необхідно дотримуватись таких рекомендацій у дозуванні: початкова доза 25-100 мкг із поступовим збільшенням на 25-50 мкг кожні 2-4 тижні до досягнення підтримуючої дози 125-250 мкг на добу (досягнення лабораторного і клінічного еутиреозу). Лікування у старших людей починають з невеликої дози у зв'язку з підвищеною чутливістю до тиреоїдних гормонів.

Іноді інтервали між збільшенням дози можуть досягати 4-6 тижнів.

L-тироксин слід приймати вранці, натщесерце, за 30-60 хвилин до сніданку, запиваючи невеликою кількістю води - півсклянки буде цілком достатньо. Найкраще це робити приблизно в один і той самий час кожного ранку. Засіб діє повільно, дія настає через 2-3 дні, максимум - через 2-3 тижні, післядія зберігається 7-10 днів після відміни. Проте, при гіпотиреозі прийом його повинен тривати постійно до кінця життя.

Тиреотом і тиреокомб - комплексні препарати. Одна таблетка тиреотому містить 10 мкг трийодтироніну і 40 мкг левотироксину. Одна таблетка тиреокомбу містить 10 мкг трийодтироніну, 70 мкг левотироксину і 150 мкг йодиду калію.

*Підтримка синтетичної функції щитовидної залози і корекція дефіциту мікроелементів.*

Йод використовується щитовидною залозою при синтезі гормонів. Тривала нестача цього мікроелемента призводить до пригнічення функцій щитовидної залози та гіпотиреозу. **Основний препарат йоду – калію йодид** (таблетки *калію йодид*, *йодид фармак*, *йодомарин*). Періодично пацієнтам рекомендують біологічно активні добавки на основі витяжок водоростей, морської капусти (кельп тощо).

**Селен** необхідний для щитовидної залози, оскільки він бере участь у гормональному обміні та нормальному функціонуванні щитоподібної залози та входить до складу дейодиназ – білків, необхідних для активації тиреоїдних гормонів. При дефіциті його радять препарати селену (хелат селену, селен актив) або комбінацію з йодом (йосен)

Симптоматичне лікування:

- при анемії - препарати заліза, вітамін В<sub>1</sub>.
- при гіперліпідеміях – статини, фібрати.

**Мікседематозній комі** передуює гіпотермія, брадикардія, виражена гіпотензія та епілептоподібні напади. При ній лікування починають з внутрішньовенного введення гідрокортизону 50-100 мг на добу. Це диктується тим, що у хворих з вторинним гіпотиреозом або з синдромом Шмідта (аутоімунне ураження щитовидної залози і наднирників) введення тиреоїдних гормонів може викликати гостру наднирникову недостатність. Після введення кортикостероїдів починають вводити тиреоїдні гормони. Перевагу віддають L-

тироксину, оскільки він діє м'якше, перетворюється поступово на периферії в  $T_3$ . Добова доза тироксину 400-500 мкг, вона вводиться довенно рівномірно протягом доби. Можна вводити таблетовані препарати через шлунковий зонд, якщо хворий не може ковтати. В наступні дні дозу зменшують до 200 мкг на добу.

### Стоматологічні аспекти гіпотиреозу.

#### *Зміни у ротовій порожнині за гіпотиреозу*

При розвитку гіпотиреозу в дитячому віці спостерігається затримка прорізування, а пізніше і зміни зубів, часто виявляють малоклюзію: верхні і нижні зуби між собою не сходяться. Характерна гіпоплазія емалі, менш виражена на постійних зубах. Можливе незарощення піднебінного шва, вади розвитку щелепно-лицьового скелета. Зуби вражені множинним карієсом з переважною локалізацією в пришийковій області (рис. 21).

Прорізування зубів в дитячому віці уповільнене - молочні зуби прорізуються на 1-2 і навіть 3 роки пізніше. Зміна зубів запізнюється в основному на 3-4 роки. Спостерігається порушення послідовності прорізування зубів, запізнювання резорбції коренів молочних зубів. Характерне порушення форми коронок зубів: зуби дрібні, атипової форми, різці бувають з зубцями на ріжучому краї, ікла і моляри можуть мати форму різців, коронки зубів вкорочені, іноді зуби як би «здвоєні» (зрощені зачатки). Гіпотиреоз майже завжди характеризується скупченістю зубів, положенням поза дугою, поворотом навколо осі. Внаслідок затримки розсмоктування коренів молочних зубів і ретенції постійних, часто описують «подвійні» зубні ряди, діастеми, спостерігаються як надкомплектні, так і недостатня кількість зубів, хоча гіподонтія, аж до адентії, зустрічається частіше, і дуже рідко відзначається нормальне число зубів. Все перераховане сприяє виникненню аномалій форми зубних рядів і прикусу, що знаходить відображення в порушенні конфігурації обличчя (диспропорційність) і функцій щелепно-лицьової області.

Частота зубощелепних аномалій у дітей з гіпотиреозом у віці 4-15 років становить 60% (без патології ЩЗ - 40%). Гіпотиреози характеризуються високою поширеністю та інтенсивністю карієсу зубів. Поширеність карієсу постійних зубів у дітей на фоні гіпотиреозу в півтора рази вища, ніж у здорових дітей; молочних зубів - майже вдвічі.

Обличчя *дорослих хворих* на гіпотиреоз має своєрідний вигляд: одутле, губи і ніс потовщені за рахунок акумуляції мукополісахаридів, різко набряклі верхні повіки, вираз обличчя байдужий. Набряк поєднується з сухістю шкіри і слизових оболонок (рис. 22). Голос зачасту захриплий внаслідок набряку та депозиту муко полісахаридів в області голосових зв'язок.

#### *Стоматологічні знахідки у ротовій порожнині:*

- За гіпотиреозу зміни включають збільшений язик (макроглосія), він складчастий, з відбитками зубів по краях; можливі глосити.
- Є повідомлення про збільшення слинних залоз, хашимотоїдний тиреоїдит з гіпотиреозом пов'язаний з ксеростомією та порушенням виділення слини.

- дизестезія - симптом палаючого рота.
- поганий присмак у роті (дисгезія) ;
- поганий стан ясен;
- повільне заживання ран
- часте ураження зубів карієсом.
- патологічна зношуваність зубів, гіпоплазія емалі.
- висока частота уражень періодонта, гінгівіти.

Перебіг *карієсу* має характерні ознаки: «множинний» карієс, велика частота ускладненого карієсу, постійні зуби руйнуються дуже швидко, але довго зберігаються у вигляді коріння; гострий перебіг процесу, особливо в гострій стадії основного захворювання; часте ураження пришийкової області зубів з циркулярним розповсюдженням. На рентгенограмі: облітерація порожнини зуба, каналів, більше в області верхівки. При гіпотиреозі суб'єктивні відчуття пацієнтів слабо виражені, але якщо страждає і функція паращитовидних залоз (гіпопаратиреоз), розвиваються одонталгії.

Поширеність *некаріозних уражень зубів* серед хворих на гіпотиреоз в 2-4 рази вища, ніж серед здорових людей. Відзначається гіпоплазія емалі, зміна кольору зубів: жовто-сірий, зелений, сірий. У дорослих з некаріозним ураженням найчастіше зустрічаються патологічна зношуваність зубів, ерозії твердих тканин, некроз, тріщини емалі.

З боку *слизової оболонки* порожнини рота при гіпотиреозі визначається анемічність, набряк слизової оболонки, обкладеність язика, порушення смаку. Слизова ясен часто бліда, блискуча, гіперплазована, але не запалена. Реєструється висока частота захворювань періодонта. Найчастіше зустрічається хронічний катаральний гінгівіт (у 43,6%), дещо рідше - гіпертрофічний (в 12,4%). Часто переважають дистрофічні процеси - атрофія міжзубних сосочків, оголеність шийок зубів без патологічної рухливості. Розвиваються часом запально-дистрофічні зміни, які характеризуються наявністю зубоясенних кишень з серозним та геморагічним вмістом.

Характерна *гіпосалівація*, зниження рівня лізоциму змішаної слини. Мінералізуюча функція слини, як правило, низька, що проявляється в зниженні концентрації мінеральних компонентів у слині, зубному камені і зубному нальоті.

### ***Насторога та особливості стратегії лікаря-стоматолога за гіпотиреозу.***

При важкому гіпотиреозі або гіпотиреодний комі планові операції відкладають, а в разі необхідності екстреного втручання спочатку вводять тиреоїдні гормони внутрішньовенно. Легкий і середньотяжкий гіпотиреоз не є протипоказанням до операції.

Тривалоіснуючий гіпотиреоз характеризується порушенням констриктивної здатності дрібних судин при їх пошкодженні за рахунок збільшеного вмісту в стінках мукополісахаридів. Це призводить до збільшеної кровоточивості з інфільтрованих тканин під час стоматологічного втручання. Тому при пошкодженнях тканин рота слід забезпечити тривалішу компресію і

контролювати *гемостаз*. Місцева компресія протягом тривалого часу, ймовірно, досить ефективно контролюватиме кровотечі з малих судин.

*Схильність до інфекцій* - пацієнти з гіпотиреозом можуть мати затримку загоєння ран через знижену метаболічну активність фібробластів. Затримка загоєння ран може бути пов'язана зі збільшеним ризиком інфікування за рахунок тривалішої експозиції до мікроорганізмів. В той же час, пацієнти з гіпотиреозом не вважаються імуноскомпрометованими. Тому доцільним є використання хворими після втручань локальних антисептиків.

Пацієнти з гіпотиреозом схильні до *серцево-судинних захворювань на фоні атеросклерозу* та підвищеного рівня ліпопротеїдів низької щільності. Перед лікуванням таких пацієнтів консультуйтеся з їх основними лікарями, які можуть надати інформацію про їх серцево-судинний статус. Пацієнти з фібриляцією передсердь можуть отримувати антикоагулянтну терапію і потребувати профілактичного прийому антибіотиків перед інвазивними процедурами в залежності від важкості аритмії.

*Фармакологічна взаємодія препаратів*: пацієнти з гіпотиреозом чутливі до засобів, що пригнічують центральну нервову систему і барбітуратів, тому ці медикаменти слід використовувати обережно.

Виявлено, що використання хірургічного антисептика, що містить йод (наприклад, повідон), може збільшити ризик тиреоїдиту або гіпотиреозу. Пацієнти зі схильністю до аутоімунітету відповідно, перебуватимуть у групі більшого ризику прогресування основної патології. .

Взаємодії препаратів з L-тироксинам включають збільшений метаболізм фенітоїну, рифампіцину та карбамазепіну, а також порушене всмоктування сульфату заліза, сукральфату та гідроксиду алюмінію. При використанні L-тироксину збільшується ефект варфарину натрію. Також, з огляду на його глюконеогенні ефекти, потрібно збільшувати використання ліків у хворих на супутній ЦД. Спільне використання трициклічних антидепресантів підвищує рівень L-тироксину.

Необхідність в потужній седативній премедикації відсутня, тим більше що підвищений ризик медикаментозної депресії дихання при застосуванні барбітуратів чи наркотичних засобів (слід зменшити їх дозування). Уповільнена евакуація шлункового вмісту робить доцільним включення в премедикацію H<sub>2</sub> - блокаторів і метоклопраміду. Якщо лікування призвело до відновлення еутиреоїдного стану, то вранці перед операцією призначають стандартну дозу препарату тиреоїдного гормону.

За гіпотиреозу характерна підсилена гіпотензивна дія анестетиків. Причиною стійкої артеріальної гіпотонії може бути супутня серцева недостатність або первинна недостатність надниркових залоз. Знижений серцевий викид прискорює індукцію анестезії інгаляційними анестетиками.

Інші потенційні ускладнення: гіпоглікемія, анемія, гіпонатріємія, утруднена інтубація (через макрогліосію), гіпотермія (внаслідок зниженого основного обміну).

Пацієнти з історією **раку щитоподібної залози**, які перенесли хірургічне втручання або радіотерапію ший, можуть мати регіональні зміни твердих і



м'яких тканин голови і шиї. Дисфункція слинних залоз є одним з найбільш поширених побічних ефектів високих доз терапії  $^{131}\text{I}$  при раку щитоподібної залози.  $^{131}\text{I}$  концентрується в слинних залозах, і виділяється у слині. Пошкодження паренхіми слинних залоз в результаті опромінення  $^{131}\text{I}$  викликає набряклість залоз, біль і гіпофункцію. Як і в разі ускладнень інших терапій раку голови і шиї, постопераційні або пострадіаційні ускладнення можуть вимагати спеціальних заходів стоматологічного догляду в залежності від клінічної презентації пацієнта. Втрата зубів, зменшення щільності кістки нижньої щелепи, зменшення слиновідділення, дисгеузія, дисфагія, а також виразки на шкірі та слизових можуть бути потенційними ускладненнями радіотерапії.

### ***Контрольні питання:***

1. Причини розвитку гіпотиреозу
2. Клінічні прояви гіпотиреозу
3. Діагностична програма при гіпотиреозі.
4. Основні лікарські засоби, які використовуються при лікуванні гіпотиреозу
5. Основні прояви гіпотиреозу у ротовій порожнині.
6. Стоматологічна тактика при гіпотиреозі.

## **9. ЗАХВОРЮВАННЯ ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ**

Захворювання прищитоподібних залоз включає їх надмірну (гіперпаратиреоз) і недостатню (гіпопаратироз) функції.

***Гіперпаратиреоз*** - група захворювань, розвиток яких пов'язаний із надлишковою секрецією паратгормону, аномальним збільшенням внаслідок цього концентрації кальцію в сироватці крові і гіпофосфатемією.

Паратиреоїдний гормон (ПТГ) є одним з головних регуляторів обміну кальцію. Секреція ПТГ компенсаторно посилюється при зниженні концентрації кальцію в крові. ПТГ стимулює резорбцію кісткової тканини і тим самим підсилює надходження кальцію в кров, знижує ниркову екскрецію кальцію, а також активує синтез вітаміну D, що посилює всмоктування кальцію у тонкій кишці. ПТГ знижує концентрацію фосфату в сироватці, пригнічуючи його реабсорбцію в нирках. Кальцитонін, що синтезується в парафолікулярних С-клітинах щитовидної залози, є антагоністом ПТГ.

***Клінічна епідеміологія.*** Гіперпаратиреоз вважають однією з найвагоміших причин порушення кальцій-фосфорного балансу і розвитку остеопорозу у людей різного віку. Справжня частота його, як і однієї з найпоширеніших його форм – первинного гіперпаратиреозу, на сьогодні не уточнена.

***Етіологія:*** причинами розвитку первинного гіперпаратиреозу є солітарна (80-90%) і множинна (2-3%) аденоми, гіперплазія (2-6%) і рак паращитоподібних залоз (0,5-3%). Первинний гіперпаратиреоз може сполучатися із спадковими синдромами (МЕН-1 та МЕН-2, синдром гіперпаратиреозу з пухлиною нижньої щелепи, синдром сімейного ізольованого

гіперпаратиреозу, сімейна гіпокальциурічна гіперкальціємія). Розвиток гіперпаратиреозу можливий при опроміненні ділянки шиї з діагностичною або лікувальною метою.

*Вторинна форма* захворювання обумовлена тривалим зниженим вмістом кальцію в сироватці крові. При вторинному гіперпаратиреозі організм намагається відновити нормальний вміст кальцію за рахунок підвищеного вироблення паратгормону. Причиною такого стану стає нестача в організмі вітаміну D, а також різні захворювання травної системи, що супроводжуються порушенням процесу всмоктування кальцію в кишечнику. Захворювання частіше відмічається у жінок у віці від 20 до 50 років.

**Патогенез.** Розвиток аденоми прищитоподібних залоз пов'язаний із мутаціями генів, які кодують білки-транспортери кальцію в клітини залоз. Такі змінені клітини дають нові клони, які швидко призводять до розвитку аденоми. Довготривале зниження рівня кальцію або кальцитріолу може призводити до швидкої активної проліферації клітин залоз, що сприяє формуванню їх гіперплазії. Секреція паратгормону у таких пухлинах значно збільшена і призводить до збільшення рівня кальцію в крові, що реалізується декількома механізмами:

1. у кістковій тканині надмірна секреція ПТГ стимулює збільшення кількості та активності остеокластів, унаслідок чого підвищується рівень резорбтивних процесів у скелеті, зменшується вміст кальцію у кістковій тканині, активізується вихід кальцію в кров. Такі процеси спричиняють зміни структури кістки (виникнення специфічної гіперпаратиреоїдної остеодистрофії та остеопорозу), зменшення її міцності.
2. ПТГ збільшує реабсорбцію кальцію та екскрецію фосфатів у каналцях нирок, що зумовлює гіпофосфатемію і гіпокальциурію.
3. У кишечнику підвищений рівень ПТГ призводить до збільшення всмоктування кальцію у дванадцятипалій кишці та верхніх відділах тонкої кишки.

Таким чином, довготривале і значне збільшення рівня кальцію в крові спричиняє основні клінічні прояви захворювання з боку органів мішеней (кісткова тканина, нирки, ШКТ).

**Клінічні прояви** гіперпаратиреозу доволі різноманітні, найтипівішими є такі варіанти перебігу клінічної картини захворювання: кісткова. Вісцеропатична і змішана.

- з переважним ураженням нирок: сечокам'яна хвороба (характерні коралоподібний нефролітиаз, дифузна кальцинація каналців нирок); гіпоізостенурія, поліурія.
- кісткова форма (субперіостальна резорбція кісткової тканини, дифузна демінералізація кісткової тканини, фіброзно-кистозний остейт) з виразними болями у кістках, змінами ходи (качина хода), деформаціями кісток, змінами конфігурації черепа, викривленням хребта, зменшенням зросту та переломами;
- з виразними атрофічними процесами у великих групах м'язів, значною м'язовою слабкістю;

- зі змінами з боку ЦНС (загальмованість, слабкість, зниження пам'яті, зниження концентрації уваги, депресії або психози);
- з порушенням функції ШКТ (анорексія, спрага, нудота, блювота, закрепи, болі у животі, панкреатит, пептична виразка шлунку);
- з клінічними проявами з боку серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, кальцинація міокарда або клапанів серця).

**Діагностика:** Базовими дослідженнями для діагностики слід вважати повторне визначення рівнів кальцію та фосфору в крові, екскреції кальцію та фосфору із сечею. Підвищення концентрації кальцію крові (у нормі 2,0-2,55 ммоль/л) та зниження рівня фосфору (у нормі 0,69-1,25 ммоль/л) при збільшеній екскреції останнього нирками свідчать про наявність гіперпаратиреозу.

Обов'язковим є визначення рівня *паратгормону* крові. Значне збільшення його концентрації у крові (у нормі – 14-62 пг/ммоль) може свідчити про гіперпаратиреоз.

Важливим є проведення *візуалізації змінених паращитовидних залоз*. УЗД дає змогу виявляти пухлини ПЩЗ, найчастіше розташовані в типовому місці. При атиповому їх розташуванні слід проводити КТ або МРТ загруднинного простору, сканування з технецієм-МІБІ.

Виявлення в анамнезі нефрокальцинозу, переломів кісток; скарг, що можуть свідчити про первинний гіперпаратиреоз (втомлюваність, депресія, спрага, нудота, блювота, атрофія м'язів, втрата маси тіла, поліурія, відходження конкрементів із сечею, закрепи, болі у кістках) є підставою для проведення клініко-діагностичних тестів.

З метою *уточнення характеру проявів з боку органів-мішеней* проводять загальноклінічне обстеження.

- У загальному аналізі крові при довготривалому перебігу ПГПТ можлива наявність анемії.

- У загальному аналізі сечі виявляють лужну реакцію сечі, зниження питомої маси сечі, кристалоурію (переважно кристали фосфатів).

- Аналіз сечі за методом Зимницького виявляє гіпоізостенурію, доволі часто – ніктурію.

- Обов'язковим є проведення УЗД нирок, внутрішньовенної урографії, що дозволяє виявити нефролітіаз та нефрокальциноз.

- Слід визначати рівні сечовини та креатиніну в крові, що дає змогу охарактеризувати функцію нирок.

- Рентгенографія аксіального та периферичного скелета дасть можливість виявити системний остеопороз, наявність субперіостальної резорбції, кист у трубчастих кістках, типових змін у хребті – деформації хребців (подібно до «риб'ячих»).



Вогнища остеомалачії в кістках кистей рук за гіперпаратиреозу

- У діагностиці остеопорозу і моніторингу структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на ПГПТ важливим методом є ультразвукова остеоденситометрія (проводиться 1 раз на 6 міс). Визначення екскреції гідроксипроліну із сечею за добу дає змогу уточнити характер змін процесів кісткового моніторингу.

**Лікування:** хірургічне видалення пухлини. Після операції можуть виникати симптоми транзиторної гіпокальціємії, тому для їх запобігання призначають препарати кальцію та вітаміну D.

**Гіперпаратиреоїдний криз** може статись на фоні тривалого декомпенсованого перебігу захворювання. На початкових стадіях переважають ознаки порушення водно-електролітного балансу і прогресуючої ниркової недостатності. *Скарги:* біль у животі, нудота, нестримна блювота, спрага, міалгії, адинамія. Короткочасна поліурія змінюється на оліго- і анурію зі швидко наростаючою гіперазотемією. Виникають ознаки дихально-серцевої недостатності, можлива поява виразок шлунка і кровотечі. Надалі додаються ознаки зневоднення і ураження центральної нервової системи: гіпертермія, психоневрологічні прояви (сонливість, сплутаність свідомості, чи навпаки, збудження з переходом у галюциноз. Летальність при кризі досягає 65 %.

**Лікування гіперкальціємічного кризу:** у стаціонарі вводять до 2-3 л фізіологічного розчину натрію хлориду (0,9%), сечогінні препарати (фуросемід 40 мг) для формування стимульованого діурезу, препарати калію, кальцитонін). Глюкокортикоїди (гідрокортизон фосфат) внутрішньовенно 80-120 мг або в/м 100-120 мг. При зменшенні рівня фосфору в крові фосфатний буфер вводять повільно. Антибіотики – нітроміцин (блокує дію остеокластів, зменшує вихід кальцію в кров) 10-15 мкг/кг маси тіла вводять рідко (найчастіше – 2 рази на тиждень) через його побічну дію – зміни з боку функції печінки, тромбоцитопенію.

Хворим надають рекомендації щодо дієти, збалансованої за вмістом білків, жирів і вуглеводів, мікроелементів та вітамінів, важливим є включення до раціону харчування продуктів, що містять достатню кількість кальцію (рекомендується хворим після хірургічного лікування).

*Термін «гіпопаратиреоз» вживається стосовно різноманітних станів, що характеризуються зниженням деяких або всіх ефектів паратгормону, кінцевим результатом якого, у нелікованому стані, є гіпокальціємія.*

Справжня поширеність хвороби невідома. Ідіопатичний гіпопаратиреоз – доволі рідкісна патологія, однак важкий перебіг цієї групи захворювань, що у більшості випадків, призводить до інвалідизації хворих, зумовлює велику медичну і соціальну значимість вирішення цієї проблеми. Останнім часом найчастіше зустрічається саме ятрогенний гіпопаратиреоз як одне із найчастіших ускладнень при тиреоїдектомії. Частота виникнення - від 0,95% до 22,5%.

**Етіологія.** Більшість авторів погоджується з поділом варіантів гіпопаратиреозу на вроджений і набутий.

*Вроджений* гіпопаратиреоз може бути наслідком аплазії прищитоподібних залоз при *синдромі Ді-Джоржа*. Гіпопаратиреоз може спостерігатися при двох захворюваннях, пов'язаних з мітохондріальною дисфункцією – при *синдромі Kearns-Sayre (KSS)*, а також при *синдромі MELAS*. Гіпопаратиреоз може бути частиною аутоімунної полігландулярної хвороби I типу. Він може розвинутися як самостійна ендокринопатія й тоді він називається ізольованим, або ідіопатичним, гіпопаратиреозом. Описано сімейні випадки ізольованого гіпопаратиреозу.

Більш поширена набута форми - ятрогенний гіпопаратиреоз.

*Набутий* гіпопаратиреоз поділяють на: аутоімунний; післяопераційний (транзиторний і постійний); пострадіаційний; наслідок інфільтративних захворювань (саркоїдоз, хвороба Коновалова-Вілсона, гемохроматоз, метастатична карцинома). Найчастіше гіпопаратиреоз виникає у дітей та підлітків, які були прооперовані з приводу захворювань щитовидної залози.

Існує також *псевдогіпопаратиреоз (ПГПТ)* – це синдром або група синдромів, за яких спостерігається нечутливість тканин до дії паратгормону.

**Патогенез.** Клінічні ознаки гіпопаратиреозу зумовлені недостатністю паратгормону. Зменшення продукції паратгормону веде до зниження реабсорбції кальцію в нирках безпосередньо, і до опосередкованого зменшення його всмоктування в кишечнику (не відбувається конверсія вітаміну Д в активну форму). Основною патогенетичною ланкою гіпопаратиреозу, яка відповідає за все різноманіття проявів гіпопаратиреозу, є гіпокальціємія. Хоча перебіг гіпопаратиреозу, залежно від свого походження, може мати відмінності, низка проявів спостерігається при гіпокальціємії будь-якого походження.

Основним **клінічним проявом** гіпопаратиреозу є наявність судом. Виникнення судом провокується фізичним навантаженням, нервовим перенавантаженням, ін'єкціями. Напад судом починається несподівано або з неспецифічних ознак (загальна слабкість, біль у м'язах, парестезії в області обличчя, кінцівок), потім приєднуються фібрилярні посмикування окремих м'язів, які переходять в тонічні або клонічні судоми. Судоми м'язів верхніх кінцівок характеризуються переважанням дії м'язів, які здійснюють згинання, і рука приймає характерну позицію – «рука акушера». При судамах м'язів нижніх кінцівок переважає вплив м'язів, які розгинають кінцівку і призводять до згинання в підшві («кінська стопа»). Судоми м'язів обличчя супроводжуються тризмом, судомами повік, характерною сардонічною посмішкою або мають вигляд «риб'ячого рота». Судоми дуже болісні.

В позанападний період у хворих можуть визначатися ознаки прихованої тетанії – позитивні симптоми Хвостека 1-3 ступеня, Труссо, Вейса та інші.

Гіпопаратиреоз в стадії субкомпенсації і декомпенсації може викликати, разом з тетанічним синдромом, різноманітні *нервово-психічні порушення*, які залежать від частоти тетанічних нападів, ступеня порушення мінерального обміну і особливостей перебігу основного захворювання. Можливі парестезії, поколювання, оніміння, відчуття «мурашок» або «голочок» на губах, мові, в пальцях рук і ніг.

Значних змін при цій патології зазнають *шкіра та її придатки*. Шкіра суха, груба, нерідко спостерігаються екзематозний дерматит і ексфоліативна еритродермія. Волосся часто рідке, з ділянками алопеції, нігті – ламкі. У деяких хворих при декомпенсованому гіпаратиреозі спостерігається тотальна алопеція, яка, зазвичай, зникає при нормалізації рівня кальцію сироватки.

Характерною є *двостороння* центральна, або підкапсулярна, *катаракта*, ступінь якої коливається від поодиноких крапковидних помутніть до дифузного затемнення кришталика. Інколи гіпокальціємічна катаракта є першим проявом захворювання.

З боку *серцево-судинної системи* гіпаратиреоз може виявлятися аритміями серця аж до гострої серцевої недостатності.

Зниження функції паращитовидних залоз сприяє порушенню розвитку твердих тканин зубів: гіоплазії, порушення формування коренів молочних і постійних зубів, затримці їх прорізування. Поширеність карієсу зубів у хворих на гіпаратиреоз сягає 100%.

**Діагностика** ґрунтується на *клінічному обстеженні* - виявлення ознак підвищеної нервово-м'язової збудливості, та *лабораторних обстеженнях*, що дозволяють перевірити кальцію, фосфору сироватки.

Лікар-стоматолог повинен звернути при огляді голови і шиї увагу на можливі *постопераційні рубці* в даній ділянці і уточнити їх походження.

Симптоми Хвостека, Труссо, Вейса, Шлезінгера виявляють *латентну тетанію*.

Симптом Хвостека можна викликати постукуванням над фаціальним нервом приблизно на 2 см вперед від вуха нижче за вилицеву дугу. Виділяють такі ступені *симптому Хвостека*: I – посмикування куточка рота; II – до симптоматики I ступеня додається посмикування крил носа; III – до симптоматики II ступеня додається посмикування латерального кута ока; IV – посмикування всіх м'язів обличчя.

*Симптом Труссо* виявляється у вигляді карпального спазму через ішемію ліктьового та серединного нервів у відповідь на нагнітання манжетки манометра до 20 мм рт. ст. вище від систолічного тиску.

*Ознака Вейса* – це скорочення кругового м'язу орбіти і лобного м'язу при постукуванні по зовнішньому краю очниці.

*Ознака Шлезінгера* – судомне скорочення м'язів стегна і супінація стопи після пасивного згинання кінцівок в тазостегновому суглобі при випрямленому колінному суглобі.

**Для лабораторної діагностики гіпаратиреозу використовується:**

- визначення рівня паратиреоїдного гормону.
- визначення рівня кальцію та фосфору сироватки,
- визначення рівня паратиреоїдного гормону,
- визначення рівня кальцію та фосфору сечі.

Низький або невизначуваний рівень паратиреоїдного гормону, низький рівень загального та іонізованого кальцію, високий рівень фосфору спостерігаються у всіх пацієнтів з ідіопатичним та післяопераційним гіпаратиреозом і зазвичай є достатніми критеріями для постановки діагнозу.

Пацієнти з псевдогіпопаратиреозом мають підвищений рівень паратиреоїдного гормону (інколи 120-150 нг/мл при нормі 12-62 нг/мл), але таке компенсаторне підвищення його рівня не призводить до нормальних рівнів кальцію сироватки і зниження рівня фосфору до нормальних величин. Однією із небагатьох клінічних відмінностей псевдогіпопаратиреозу від ідіопатичного гіпопаратиреозу є своєрідний скелетний симптомокомплекс, описаний *Олбрайтом*: кругле обличчя, коротка шия, широкий присадкуватий тулуб, відставання у рості, вкорочення метакарпальних кісток, а в багатьох випадках і фаланг пальців. Підшкірні кальцифікати м'яких тканин є яскравою ознакою псевдогіпопаратиреозу, але не зустрічаються при гіпопаратиреозі.

Для лікування гіпопаратиреозу використовують різні активні форми вітаміну D та препарати кальцію. Головна мета терапії при гіпопаратиреозі та псевдогіпопаратиреозі – контроль гіпокальціємії.

Для лікування легких форм гіпопаратиреозу, особливо транзиторного, інколи буває достатньо використання препаратів кальцію карбонату.

Якщо встановлено діагноз гіпопаратиреозу, але немає ознак гострої гіпокальціємії, слід починати лікування з пероральних препаратів кальцію карбонату в дозі 1-2 г елементарного кальцію на добу під контролем кальціємії. Якщо не вдається досягнути задовільного рівня кальціємії, призначають препарати вітаміну D. Активні метаболіти вітаміну D - 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, кальцитріол, 1-α-OHD<sub>3</sub>-α-кальцидол, дигідрохолекальци-ферол мають низку переваг у застосуванні, порівняно з ергокальциферолом (вітаміном D<sub>2</sub>). Ці метаболіти з швидким початком дії мають низку переваг у гострих ситуаціях.

Традиційним є призначення препаратів кальцію пацієнтам, що отримують фармакологічні дози вітаміну D, щоб нівелювати коливання рівня кальцію в сироватці крові у відповідь на зміни в абсорбції кальцію, в харчуванні.

Основним засобом лікування гострої тетанії є внутрішньовенне введення препаратів кальцію. Зазвичай вдається ліквідувати симптоми тетанії шляхом внутрішньовенної інфузії 10-20 мл 10% розчину глюконату кальцію.

Вимоги до дієтичних призначень та обмежень - традиційним є включення до раціону пацієнтів продуктів, багатих на кальцій та вітамін D (молоко, сир, горіхи).

У деяких випадках призначають ін'єкції паратиреоїдного гормону для пацієнтів, які не можуть контролювати рівень кальцію лише за допомогою добавок.

Після успішного лікування гіперпаратиреозу рівні кальцію у плазмі повертаються до норми і відбувається рекальцифікація скелету.

### **Прояви патології прищитоподібних залоз у ротовій порожнині.**

#### **Особливості стоматологічної тактики.**

***Основні зміни м'яких тканин ротової порожнини за гіперпаратиреозу включають:***

Основні клінічні прояви та симптоми гіперпаратиреозу на обличчі та в ротовій порожнині є відображенням системних ефектів гіперкальціємії.

Довготривала гіперкальцеція спричиняє загальний остеопороз, який можна виявити на стоматологічних рентгенограмах. У пацієнтів розвивається кортикальна резорбція та остеопороз, втрата трабекуляції, що проявляється на знімках у вигляді "скляної плями", часткову або повну втрату lamina dura, літичні ураження та метастатичні кальцифікації. Рарефакції (розрідження кісткової тканини) виникають внаслідок загального остеопорозу, коли дрібні трабекули зникають пізніше в процесі захворювання, залишаючи грубий візерунок. Альвеолярна кістка особливо чутлива до підвищених рівнів паратиреоїдного гормону як при первинному, так і при вторинному гіперпаратиреозі. Рідшення та нарешті втрата кортикальної кістки верхньої та нижньої щелепи є частим симптомом, особливо на нижній межі нижньої щелепи. У важких випадках можуть виникати спонтанні переломи нижньої щелепи.

Літичні ураження щелеп, або «коричневі пухлини» можуть збільшуватися в розмірі, що призводить до розширення - аж до зникнення - кісткового кортикального шару. «Коричневі пухлини» – це не справжні пухлини, а специфічні вогнища остеомалаяції, зумовлені резорбцією кістки під впливом остеокластів, у яких розвиваються репаративні процеси. Назву їм дали завдяки специфічному кольору при морфологічному дослідженні, який зумовлений наявністю гемосидерину та геморрагічними інфільтраціями всередині них. Вони утворюються внаслідок остеокластичної активності та кісткової резорбції.

Ці пухирці рідко розширюються у періостеум, але можуть призводити до набряку ясен. Для остаточної діагностики необхідна біопсія літичного ураження, однак вони гістологічно схожі на великоклітинні пухлини та гігантоклітинні репаративні гранульоми. Повністю розвинені зуби не страждають як такі, але за рахунок кісткових змін вони стають мобільними, зміщуються та спричиняють малоклюзію. З поступовим розслабленням зубної системи розвиваються пери апікальні та перирадикулярні радіолуценти (радіопрозорі області навколо коренів зубів, які виглядають темними на рентгеновських знімках через зниження щільності кісткової тканини) зі збільшенням пародонтальних кишень, кореневої резорбції та зубного болю.

### ***Особливості надання стоматологічної допомоги.***

Специфічних вимог до організації надання терапевтичної стоматологічної допомоги таким хворим немає. У випадку масивних хірургічних втручань у передопераційному періоді слід оцінити об'єм циркулюючої крові, оскільки в ряді випадків гіперпаратиреоз може протікати з гіповолемією, пов'язаною з ризиком артеріальної гіпотонії при індукції анестезії. Інфузія фізрозчину і стимуляція ниркової екскреції кальцію фуросемідом зазвичай дозволяють знизити концентрацію кальцію в плазмі до прийняттого рівня (менше 140 мг/л, 7 мекв/л або 3,5 ммоль/л). Потреба в інтенсивнішій передопераційній терапії (плікамідин, кортикостероїди, кальцитонін, гемодіаліз) виникає рідко.

Під час анестезії слід уникати гіповентиляції, оскільки ацидоз збільшує фракцію іонізованого кальцію в плазмі.

Стоматологи-хірурги повинні бути обережними, щоб уникнути ятрогенних переломів щелепи під час хірургічних процедур в ротовій



порожнині - наявність літичних кісткових уражень та втрата кортикальної кістки робить щелепи ламкими. Хірургічне втручання у випадку гігантоклітинних пухлин не є необхідним, за винятком випадків виправлення великих деформацій або видалення відсунутих чи резорбованих зубів.

### **Основні зміни ротової порожнини за гіпопаратиреозу:**

У порожнині рота при розвитку гіпопаратиреозу у дитячому або юнацькому віці характерна затримка або зупинка прорізування зубів, гіпоплазія, гіподонтія і аномалії коренів зубів (рис. 24). Може спостерігатися гіпоплазія емалі, одиночні або паралельні горизонтальні смуги на емалі за рахунок порушення секреторної активності амелобластів зубів та погано мінералізований дентин. Інші стоматологічні зміни включають деформовані зуби, анодонтію, короткі тупі вершини коренів, витягнуті зубні камери (деякі з замкнутими зубними камінцями, навіть у молочних зубах), кальцифікацію пульпи зубів, розширення пульпарних каналів, вкорінені зуби та екзостози нижньої щелепи.

При гіпопаратиреозі гіпокальцемія викликає збільшену збудливість м'язів і периферичних нервів, що є основою судомної готовності. Основними *специфічними скаргами* хворих є: навколоротова парестезія, спазм лицьових м'язів, множинний стійкий до дії анальгетиків біль в зубах, зведення щелеп, оніміння язика.

Якщо гіпопаратиреоз виникає після завершення зубного розвитку, прорізані зуби не мають аномалій, але поширеність *карієсу* зубів у хворих на гіпопаратиреоз сягає 100%.

Незважаючи на низькі рівні кальцію у плазмі, верхня щелепа та нижня щелепа є аномально щільними, з добре кальцифікованими трабекулами. Характерними є мандибулярні тори (патологічні розростання кісткової тканини у сторону язика).

У *слині* відмічається зниження концентрації кальцію.

**Стоматологічна допомога** хворим із компенсованим гіпопаратиреозом проводиться без обмежень у повному обсязі.

При декомпенсації, судомній активності і низькому рівні кальцію в крові до стоматологічних великих втручань абсолютно необхідно нормалізувати концентрацію кальцію в сироватці. Протипоказана інфузія розчинів альбуміну, який зв'язує кальцій і посилює гіперкальціємію.

Необхідно проводити аналіз системи згортання крові в динаміці, а також моніторинг нервово-м'язової провідності. Низькі рівні кальцію у плазмі крові можуть спровокувати серцеві аритмії, судоми, ларингоспазми або бронхоспазми.

Пацієнти з стоматологічними аномаліями потребують частіших профілактичних обстежень через збільшений ризик карієсу. Періодичні стоматологічні рентгенограми необхідні для скринінгу змін кісток щелеп і кальцифікатів, які можуть розвиватися на місцях вкорінених зубів.

### **Контрольні питання:**

1. Класифікація патології прищитовидних залоз

2. етіологія і патогенез патології прищитовидних залоз
- 3 клініка патології прищитовидних залоз
4. Ускладнення патології прищитовидних залоз
5. Основна тактика при лікуванні патології прищитовидних залоз
6. результати лабораторних методів обстеження при патології прищитовидних залоз
7. прояви патології прищитоподібних залоз у ротовій порожнині.
8. стоматологічна тактика при патології прищитовидних залоз.

## **10. ЗАХВОРЮВАННЯ НАДНИРНИКІВ. ЕТІОЛОГІЯ. ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ**

Надніркові залози містяться у жировій тканині над верхнім полюсом обох нирок. Роль цих залоз в організмі зумовлюється дією гормонів, які вони виробляють. З кори надніркових залоз виділено понад 40 різних речовин, так званих кортикостероїдів; найважливішими, без яких неможливі процеси життєдіяльності, є гідрокортизон, кортикостерон і альдостерон. За своїм хімічним складом всі вони належать до групи стероїдних сполук.

Виділені з **кори** надніркових залоз стероїди за їхньою дією на організм розподіляють на 3 групи.

*Перша* — *глюкокортикоїди* — речовини, які діють переважно на обмін вуглеводів, білків і жирів, підсилюють розпад глікогену в печінці і утворення вуглеводів з білків і жирів, що веде до підвищення вмісту цукру в крові, стимулюють розпад білків і втрату організмом азоту, збільшують кров'яний тиск та ін. До них відносять гідрокортизон, кортизон і кортикостерон. *Надмірне їх утворення є причиною розвитку гіперкортицизму.*

*Друга група* - мінералокортикоїди (альдостерон і дезоксикортикостерон) - діють насамперед на водно-мінеральний обмін, затримують натрій і воду в організмі. *Збільшене їх утворення спостерігають при альдостеромі (хвороба Кона); зменшене – при Аддісонові хворобі.*

*Третя група* - андрогени (андростендіол і дегідро-епіандростерон); біологічна активність їх така сама, як і чоловічих статевих гормонів. Вони посилюють утворення білка, сприяють розвитку м'язів, вторинних статевих ознак.

**Мозкова речовина** наднірників відповідає за утворення епінефринів (адреналіну і норадреналіну). Збільшення їх продукції має місце при *феохромоцитомі*.

### **Захворювання, що супроводжуються зменшенням продукції гормонів наднірників.**

*Аддісонова хвороба (бронзова хвороба) - описане Т. Аддісоном захворювання, що виникає в зв'язку з порушенням глюко- та мінералокортикоїд - синтезуючої функції наднірників.*

**Етіологія.** Основні причини аддісонової хвороби в наш час включають:

1. **Автоімунні захворювання:** найбільш поширена причина аддісонової хвороби в наш час. Автоімунний адреналіт часто асоціюється з іншими автоімунними розладами, такими як тиреодит, діабет 1 типу та вітіліго. Суть захворювання полягає в утворенні автоантитіл проти ферментів, таких як 21-гідроксилаза, що залучені в синтезі кортизолу та альдостерону.

2. **Інфекції:** історично, туберкульоз був століттями основною причиною аддісонової хвороби, і хоча його поширеність знизилася завдяки сучасній медичній практиці, він залишається важливою причиною в деяких частинах світу. Інші інфекції, такі як сифіліс, грибкові інфекції (гістоплазмоз, кокцидіомікоз) та ВІЛ, можуть також пошкоджувати надниркові залози.

3. **Генетичні та вроджені розлади:** вроджена надниркова гіперплазія, адренолейкодистрофія та інші рідкісні генетичні захворювання можуть призвести до недостатності надниркових залоз.

4. **Медичні втручання:** видалення надниркових залоз (адреналектомія) через пухлини або інші захворювання; прийом деяких ліків, наприклад, протигрибковий засіб кетоконазол, що пригнічує вироблення кортизолу.

5. **Інші причини:** Метастази пухлин в надниркові залози, амілоїдоз, саркоїдоз та гемохроматоз можуть вражати надниркові залози і призводити до їх недостатності.

**Патогенез.** Дефіцит глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів та андрогенів викликає порушення різних обмінних процесів і функціонального стану численних органів та систем. Недостатність мінералокортикоїдів призводить до втрати натрію і води (1 ммоль/літр Na призводить до виділення 6,5 – 8,5 мл води, що за добу складає 300-850 мл понад норму), зниження артеріального тиску через порушення ренін-ангіотензин-альдостеронового каскаду. За таких умов порушується мікроциркуляція, утилізація кисню тканинами. Альдостерон регулює водно-сольовий баланс в організмі, підтримуючи рівень натрію і калію. Дефіцит альдостерону призводить до гіпонатріємії, гіперкаліємії, дегідратації та артеріальної гіпотензії.

Недостатність глюкокортикоїдів спричиняє глибокі порушення вуглеводного і білкового обміну, зростання процесів неоглікогенезу, відносного гіперінсулінізму та гіпоглікемії, пригнічення синтезу альбумінів у печінці, РНК, активності внутрішньоклітинних ферментів крові, еритропоезу та лейкопоезу. Зменшується адаптація хворих до стресових ситуацій, інфекційних захворювань.

Відсутність кортизолу веде до гіперсекреції адренокортикотропного гормону АКТГ з гіпофіза, що намагається стимулювати надниркові залози. Це може призвести до гіперпігментації шкіри через вплив АКТГ на меланоцити.

Недостатній синтез андрогенів призводить до порушення статевої функції та зниження анаболічних процесів, що проявляється атрофією м'язів, втратою маси тіла на 15-20 кг.

**Клінічна характеристика.** Аддісонова хвороба спостерігається порівняно рідко, переважно у віці 30-50 років, і розвивається поступово. Хворий не завжди може згадати перші прояви захворювання.

В цілому, у перебігу хвороби можна виділити певні синдроми, які інколи сприймають як окремі захворювання:

1. *Астенічний*. Найчастіше хронічна недостатність наднирників розпочинається загальною та м'язовою слабкістю, кволістю, зниженням працездатності. Подібна симптоматика виражена, прогресуюча і важко пояснювана. Хворі не можуть виконувати просту домашню роботу, їм важко їсти і навіть розмовляти. Слабкість збільшується в кінці робочого дня і дещо зменшується вранці після відпочинку, іноді перетворюється на адинамію.

2. *Нервово-психічний*. Майже в половини хворих із хронічним гіпокортицизмом наявні психічні розлади, неврозоподібні стани. Вони проявляються апатією, зниженням пам'яті, порушенням сну, дратівливістю. При виражених формах захворювання інколи розвиваються галюцинації.

3. *Гастроентероколичний*. На тлі маніфестуючої й недіагностованої хронічної недостатності надниркових залоз виникають шлунково-кишкові розлади. Вони проявляються диспепсією, нудотою, блюванням, поносами, болем у животі, іноді клінікою гострого живота. Хворі безуспішно лікують хронічний ентероколіт, дисбактеріоз, холецистопанкреатит і навіть рак шлунка. Одним із перших проявів хвороби Аддісона буває «солоний голод» - хворі тягнуться до солоного, інколи постійно досолоють їжу.

4. *Онкологічний*. До ранніх симптомів хвороби Аддісона належить прогресуюче схуднення, пов'язане з втратою м'язової тканини, зневодненням, зниженням анаболічних процесів та апетиту. Тому хворих часто скеровують на безрезультатні обстеження до онколога.

5. *Серцево-судинний*. У хворих спостерігається стійка гіпотонія, зміни на ЕКГ свідчать про дифузне ураження міокарда.

6. *Меланодермічний*. Кардинальною ознакою хронічної недостатності надниркових залоз є гіперпігментація. Вона носить дифузний характер, виявляється на відкритих і закритих ділянках тіла, особливо в місцях тертя (лікть, коліна, шия), післяопераційних рубцях, сосках молочних залоз, лініях долонь (симптом «брудних рук») – рис. 26. Гіперпігментація часто буває на слизових оболонках внутрішньої поверхні щік, губ, ясен, піднебіння, а в частини хворих відзначається потемніння волосся. Приблизно в 5–6 % хворих спостерігається безпігментна, атипова форма Аддісонової хвороби, але в подальшому перебігу захворювання вона проявляється з сірим, жовтуватим відтінком.

7. *Анемічний* – часто у хворих відмічають зменшення вмісту еритроцитів у крові.

### *Діагностика.*

1. Діагноз Аддісонової хвороби підтверджується змінами рівня гормонів крові: підвищенням рівня кортикотропіну, зниженням рівня кортизолу та альдостерону плазми крові та підвищенням рівня реніну.

2. Знижується і добова екскреція із сечею метаболітів глюкокортикоїдів – кортизолу, кортикостерону, кортизону.

3. У загальному аналізі крові можуть виявлятися вторинна нормоцитарна анемія, лейкопенія, лімфоцитоз, еозинофілія, збільшення ШОЕ.

4. *Біохімічні дослідження крові* виявляють гіпоглікемію, гіпонатріємію, гіпохлоремію, гіперкаліємію.
  5. *Дослідження електролітного спектру сечі* виявляє зменшення виділення калію, збільшення екскреції кальцію і натрію з сечею.
  6. *На ЕКГ* визначаються дифузні дистрофічні зміни, низький вольтаж усіх зубців, розширення комплексу QRS і подовження інтервалу P-Q, інколи розвиваються атріовентрикулярні блокади.
  7. При *УЗД* наднирників виявляють зменшення їх розмірів (у випадках тяжкого і довготривалого перебігу захворювання виявляється атрофія надниркових залоз)
  8. при *комп'ютерній томографії* визначаються кальцифікати (спостерігаються при туберкульозі наднирників).
  9. Інколи для уточнення діагнозу використовують *стимулюючі проби*.
- Проба Кеплер - Пауер - Робінсона. Проба із водним навантаженням передбачає аналіз нічного та денного діурезу. Проба вважається негативною, якщо яка-небудь з виділених протягом часу спостереження денних порцій сечі буде більшою, ніж вся нічна (фаза 1). *Фаза 2* включає виміри вмісту сечовини і хлоридів у нічній і денній порціях крові і сечі.

Проба з АКТГ (проба Торна). Число еозинофілів зворотнопропорційне до вмісту в крові 17-гідроксикортикоїдів. Тому при аддісонової хворобі кількість еозинофілів висока. Оскільки АКТГ безпосередньо стимулює кору надниркових залоз і викидання в кров 17-гідроксикортикоїдів у кров, то після його призначення число еозинофілів у нормі знижується не менш ніж на 50%. Якщо кора наднирників недостатньо реагує на АКТГ, то і кількість еозинофілів падає не так різко, тобто менш ніж на 50% або взагалі не падає.

Синактеновий тест в наш час розглядають як основний. Він включає наступні етапи: перед введенням синактену береться зразок крові для визначення базового рівня кортизолу; пацієнту вводять синтетичний АКТГ (синактен). Зазвичай це робиться внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Доза стандартно становить 250 мкг. Додаткові зразки крові беруться через 30 і 60 хвилин після введення синактену для вимірювання рівня кортизолу. Інтерпретація результатів:

**Нормальна відповідь:** значне підвищення рівня кортизолу (зазвичай вище 500–550 нмоль/л) вказує на нормальну функцію надниркових залоз.

**Анормальна відповідь:** відсутність підвищення рівня кортизолу або незначне підвищення може свідчити про надниркову недостатність, таку як аддісонова хвороба або вторинна надниркова недостатність.

**Аддісоновий криз** – важкий стан, який проявляється загостренням усіх симптомів хронічної надниркової недостатності, і при відсутності адекватного лікування нерідко закінчується смертю. В клініці виділяють синдроми: колаптоїдний, абдомінальний і менінгіальний. При останньому виникають судоми, ригідність потиличних м'язів, розширення зіниць, зниження рефлексів, мимовільне сечовипускання. Зміни з боку ШКТ та серцево – судинної системи стають загрозливими. Виникає клінічна картина гострого

живота: болі, блювання, пронос, дегідратація, істотна втрата маси тіла. Прогресивно наростає гіпотонія, колапс, затьмарюється свідомість, виникає кома.

**Лікування** Аддісонової хвороби розпочинається з етіотропної терапії. Мається на увазі усунення факторів розвитку захворювання.

1. Важливе значення посідає *дієтотерапія*. Раціон має бути повноцінним, з достатньою кількістю білків, вуглеводів, жирів. У зв'язку з гіпонатріємією, у дієту необхідно додатково призначати 5–10 г солі. Відомо, що аскорбінова кислота активує біосинтез кортикостероїдів, підвищує їх концентрацію в крові, сприяє відновленню функцій організму, тому її включають до лікування теж.

2. При Аддісоновій хворобі середньої важкості і важкій формі обов'язкова *замісна кортикостероїдна терапія*: кортизон по 12,5 – 25 мг 1-3 рази на день всередину або гідрокортизон по 25-50 мг/добу дом'язево; преднізолон по 5 – 15 мг на добу. Дві третини добової дози вводять зранку і одну третину вдень; лише при значному дефіциті гормонів невелику дозу дають ввечері.

При призначенні замісної терапії необхідно враховувати циркадний характер секреції глюкокортикостероїдів та тривалість дії ліків. Препаратом вибору є засіб короткої дії гідрокортизон (кортизон) по 20–30 мг на добу. Його краще приймати по 10–20 мг вранці та 5–10 мг після обіду. Можливе використання препарату середньої тривалості дії - преднізолону по 5 мг вранці та 2,5 мг після обіду чи пролонгованих форм – метил преднізолону (метипред, солумедрол). Золотим правилом терапії глюкокортикоїдами є використання мінімально ефективних доз. При виникненні супутніх захворювань, операціях, травмах доза кортизону збільшується: зокрема, при легких застудних захворюваннях - у 2–3 рази. При тяжких захворюваннях кортизон призначають внутрішньом'язово по 75 мг вранці, 50 мг в обід та 25 мг увечері до нормалізації стану хворого.

Сучасні засоби: пленадрен - таблетка з подовженим вивільненням гідрокортизону, яка забезпечує більш стабільний рівень гормону протягом дня. Її дія імітує природний добовий ритм секреції кортизолу. Отримали схвалення в США подібні лікарські форми - хронокорт (**Chronocort**) і **Dual-release hydrocortisone** - форма гідрокортизону, що містить два шари - один з негайним, а інший з повільним вивільненням, що дозволяє контролювати рівень кортизолу протягом більш тривалого часу.

3. Мінералокортикоїди призначають при неефективності глюкокортикоїдів. Оскільки альдостерон в медичній практиці не використовується, у фармакотерапії застосовується його синтетичний попередник дезоксикортикостерон, що поступається в активності в 25-50 разів і в 100-200 разів – в здатності підтримувати співвідношення натрій/калій в плазмі. Дезоксикортикостерону ацетат (ДОКСА) – синтетичний аналог мінералокортикоїду кори надниркової залози і в якості активної речовини містить дезоксикортон. При хворобі Аддісона його вводять залежно від тяжкості захворювання від трьох і більше разів на тиждень до зменшення вираженості симптомів захворювання, потім дозу знижують до 5 мг в таблетках

під язик 1-2 рази на тиждень. При внутрішньом'язовому введенні дія розвивається через 20-40 хв.

Варіанти дозувань:

- дезоксикортикостерону ацетат (ДОКСА) 1 мл 0,5% масляного розчину (5 мг) дом'язево 2 рази на тиждень

- ДОКС-енентат (1–25 мг) або ДОКС–триметилацетат (1–50 мг) вводять по 1 мл раз у 2-4 тижні.

- Підсадка у шкіру депо-форм ДОКСА (100 мг гормону) діє упродовж 3-6 місяців.

Флудрокортизон – це відносно новий синтетичний кортикостероїд, який має мінералокортикоїдну активність. Він використовується головним чином для лікування захворювань, пов'язаних з дефіцитом альдостерону. Флудрокортизон допомагає регулювати баланс солей і води в організмі, що є важливим для підтримання нормального артеріального тиску. 9 $\alpha$ -Флуорокортизол – дуже схожий, але має деякі молекулярно-структурні відмінності. Він виявляє добру мінералокортикоїдну активність і очікується, що матиме широке застосування при наднирниковій недостатності.

4. Анаболічні стероїди (нероболіл, ретаболіл).

5. інфузійна терапія – довенне введення поліглюкіну, плазми крові, 5% р-ну глюкози, 5-10% р-ну хлориду натрію 10-20 мл на глюкозі.

Лікування гострої недостатності надниркових залоз (аддісонічної кризи) необхідно розпочати якнайшвидше з внутрішньовенного введення фізіологічного розчину та 5–10 % розчину декстрози. Натрію хлорид вводиться 2000–3000 мл на добу зі швидкістю 500 мл/год. Декстроза вводиться 500–1000 мл на добу.

### ***Стоматологічні аспекти гіпофункції наднирників.***

*Клінічні прояви у ротовій порожнині.*

При розвитку захворювання в юному віці ряд авторів відзначає формування недорозвинених, дрібних іклів і затримку прорізування зубів.

Для хронічної недостатності кори надниркових залоз, яка виникає у дорослих, єдиним типовим симптомом у порожнині рота є специфічна пігментація слизової оболонки, особливо у місцях стикування шкіри і слизових: облямівка рота, та краї ясен. На всіх поверхні слизових виявляють дифузно розташовані плями темно-сірого («аспідного»), синьо-сірого, коричневого, бурого, чорного кольору різної форми і розмірів. Шкіра обличчя у 93% хворих брудно-сіра, жовтувата, бронзова, димчастого, графітного кольору (меланодермія). Поряд з цим є плями, позбавлені пігменту (лейкодермії) або пігментовані, оточені зоною депігментації.

Хронічний гіпокортицизм, як стан різко зниженої імунореактивності, часто ускладнюється виразково-некротичними процесами, грибковими ураженнями. Призначення кортикостероїдів збільшує ризик імуносупресії з супутньою схильністю до розвитку кандидозу в ротовій порожнині, рецидивів герпетичної інфекції, порушеного загоєння ран.

*Особливості стоматологічної тактики.*

Специфічних вимог до проведення стоматологічного терапевтичного лікування немає. Стоматолог повинен бути здатний впізнати та надати першу допомогу при гострій кризі надниркової залози (внутрішньом'язове або внутрішньовенне введення гідрокортизону) при лікуванні цих пацієнтів.

При малих оперативних процедурах рекомендують кортизон внутрішньом'язово 50 мг за 15–30 хв до маніпуляції, а при складніших оперативних втручаннях призначають внутрішньом'язово 100 мг кортизону перед початком операції та 200–300 мг під час операції внутрішньовенно. Після стабілізації стану хворих переводять на схему для тяжких хворих.

### **Захворювання, що супроводжуються гіперпродукцією гормонів наднирників.**

*Адреногенітальний синдром* - комплексне захворювання, пов'язане з надлишковим виділенням корою наднирників чоловічих статевих гормонів.

Адреногенітальний синдром належить до групи спадкових порушень біосинтезу стероїдних гормонів. Найбільш поширена форма адреногенітального синдрому (90-95% всіх випадків) обумовлена дефіцитом ферменту 21-гідроксилази, що каталізує перетворення прогестерону в дезоксикортикостерон і 17-гідроксипрогестерону в 11-дезоксикортизол.

В патогенезі вродженої дисфункції кори наднирників велика роль належить гормонам гіпофізу; секреція АКТГ за принципом зворотнього зв'язку значно зростає, і під впливом нього збільшується продукція статевих гормонів.

Це захворювання дуже різноманітне за клінічними проявами. Відомі класичні клінічні варіанти цієї хвороби – *солевтратна, гіпертонічна і проста вірильна*.

*Солевтратна форма* характеризується повним дефіцитом ферменту і проявляється в порушенні сольового обміну (дефіцит мінералокортикоїдів). Клінічна картина проявляється в перші дні позаутробного життя клінікою описаної вище надниркової недостатності.

*Проста вірильна форма* характеризується прогресуючою вірилізацією, прискореним соматичним розвитком, підвищеною екскрецією гормонів кори надниркових залоз. У новонароджених дівчаток при каріотипі 46 XX відзначається різний ступінь маскулізації (від помірної гіпертрофії клітора до повного зрощення губно-каліточних складок з формуванням мошонки і пеніса). Внутрішні статеві органи сформовані за жіночим типом правильно. У хлопчиків вірильна форма адреногенітального синдрому при народженні зазвичай не розпізнається (геніталії нормальні). Діагноз ставиться лише на 5-7-му році життя при появі перших ознак передчасного статевого розвитку.

Значно рідше зустрічається *гіпертонічна форма* вродженої дисфункції кори наднирників, коли, окрім звичайної вірилізації, є дефекти серцево-судинної системи, обумовлені тривалою артеріальною гіпертензією. Цю форму нерідко діагностують пізно, вже при вторинних судинних змінах.

*Пізня форма* (Некласичний вірилізуючий варіант) проявляється в підлітковому віці. У дівчаток спостерігаються ранній розвиток молочних залоз, прискорення кісткового віку, порушення менструального циклу, гірсутизм.



Симптомами надлишку андрогенів у хлопчиків можуть бути лише прискорений кістковий вік і передчасне лобкове оволосіння.

*Латентна форма* не має клінічних проявів, але в сироватці крові відзначається помірне підвищення рівня попередників кортизолу. Деякі автори не виділяють такі стани в окрему форму хвороби.

### **Діагностика.**

*Клінічне обстеження:* Загальний огляд: оцінка фізичного розвитку (зріст, маса тіла); будова тіла; огляд зовнішніх статевих органів, визначення ступеня вірилізації; оцінка стадії статевого розвитку; розвиток вторинних статевих ознак, статевого оволосіння; дослідження артеріального тиску.

*Лабораторні обстеження:*

- рН крові (при солевтратній формі).

- Гормональні дослідження: у крові (в 6.00-8.00) рівень кортизолу, або екскреція із сечею вільного кортизолу; 17-гідроксипрогестерон; тестостерон; 17-КС у добовій сечі; Рівень у крові АКТГ; активність реніну плазми

*Рентгенографія кистей рук* („кістковий” вік).

*Генетичні дослідження:*

- визначення статі дитини (статевий хроматин, каріотип).

- виявлення мутацій в гені CYP21A2, який відповідає за синтез ферменту 21-гідроксилази.

*Візуалізаційні дослідження:* Ультразвукове дослідження надниркових залоз, магнітно-резонансна томографія (МРТ) або комп'ютерна томографія (КТ) можуть використовуватися для оцінки структури та розмірів надниркових залоз. Важливе обстеження малого тазу: пошук матки і яєчників і оцінка їхнього стану в осіб з чоловічим фенотипом і каріотипом 46XX.

*Консультація гінеколога для дівчинок, уролога – для хлопців.* .

**Лікування.** Основною є терапія кортикостероїдними препаратами з метою компенсації надниркової недостатності і пригнічення надлишкової секреції андрогенів. Це лікування повинно проводитися постійно і позитивно. Друге місце займає хірургічне лікування - фенімізуюча пластика зовнішніх статевих органів у хворих з біологічною жіночою статтю. Крім того, на всіх етапах лікування потрібно забезпечити адекватну психотерапію, яка набуває особливого значення у випадках неправильної статі і повинна передувати хірургічному лікуванню.

### **Гіперальдостеронізм, хвороба Іценко-Кушинга, феохромоцитома.**

*При первинному гіперальдостеронізмі (синдром Конна (Conn's syndrome)) виробляється велика кількість мінералокортикоїдів, порушується мінеральний обмін.*

Відомо п'ять причин первинного альдостеронізму:

- автономна альдостеронпродукуюча солітарна аденома;
- автономна альдостеронпродукуюча множинна аденома;
- карцинома клубочкової зони;
- первинна гіперплазія клубочкової зон обох наднирників;
- первинна гіперплазія клубочкової зони одного з надниркових залоз.

Альдостерома зазвичай є найчастішою формою даної нозології. Вона є доброякісною пухлиною, яка виділяє зайві кількості альдостерону, що завдяки високій ендокринній активності може призводити до гіпертонії (підвищеного тиску), збільшення обсягу рідини в організмі та інших симптомів, пов'язаних з високим рівнем альдостерону.

*Клінічні прояви та діагностика:*

Основні прояви хвороби – *гіпертензивний синдром, гіпокаліємія*.

Хворі скаржаться на головний біль, слабкість, швидку стомлюваність, м'язову слабкість, м'язові спазми, поліурію. При тривалому перебігу хвороби може розвинутися нефросклероз і хронічна ниркова недостатність. Артеріальна гіпертензія може бути різного ступеня: від помірної до важкої.

Характерним для первинного альдостеронізму є наявність метаболічного алкалозу, який збільшує здатність білка зв'язувати кальцій. У результаті при нормальному рівні загального кальцію в сироватці крові зменшується вміст іонізованого, що призводить до вищої нервово-м'язової збудливості. Клінічно це проявляється позитивними симптомами Хвостека, Труссо і судомами.

Стійка наявність у хворого з артеріальною гіпертензією гіпокаліємії служить підставою запідозрити первинний альдостеронізм. Для підтвердження діагнозу необхідно встановити, що гіпокаліємія має спонтанний характер. Для цього протягом 3 тижнів до визначення концентрації калію в крові з раціону хворого виключають їжу, багату калієм, та прийом діуретиків. При дотриманні цих умов у 80% хворих на первинний альдостеронізму зберігається гіпокаліємія.

*Діагностика:* базується на дослідженні концентрації альдостерону у добовій сечі і в сироватці крові.

Для дослідження концентрації альдостерону в сироватці крові кров з вени беруть після 4-годинного перебування хворого у положенні лежачи. Концентрація альдостерону в крові 25 нг/дл (695 пмоль/л) і вище свідчить про наявність первинного альдостеронізму.

Постуральна проба - перехід з горизонтального положення тіла у вертикальне супроводжується різким підвищенням артеріального тиску. Може використовуватися в поліклініці для первинної діагностики ренін-залежною аденоми наднирника. В даний час використовується рідко.

*Візуалізаційні інструментальні дослідження:*

- Комп'ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ) черевної порожнини. Є обов'язковим методом обстеження в разі первинного гіперальдостеронізму. При встановленому діагнозі метою є визначення типу патології та можливості її хірургічного лікування (аденома наднирника або двостороння гіперплазія).

- Сцинтиграфія з <sup>131</sup>I-йодохолестеролом використовується для виявлення одностороннього функціонального утворення наднирника.

Зважаючи на складність диференціювання діагнозу між гіперплазією наднирника і аденомою, після КТ-дослідження може бути проведена процедура адренальної венографії і взяття крові безпосередньо з вени наднирника. При цьому проводиться введення катетера у вену наднирника через вену на стегні.

Аналізи крові беруться з обох вен надниркових залоз, а також з нижньої порожнистої вени. Визначається рівень альдостерону після максимальної стимуляції АКТГ.

*Лікування:* Основна мета - запобігти виникненню ускладнень внаслідок гіпокаліємії і артеріальної гіпертензії. У разі аденоми медикаментозна терапія проводиться з метою контролю кров'яного тиску і корекції гіпокаліємії, що зменшує ризик подальшої хірургічної операції.

Основні компоненти терапії:

- Дієта з обмеженням споживання натрію (< 2 г натрію / добу), підтримка оптимальної маси тіла, регулярні аеробні фізичні навантаження.
- Лікування гіпокаліємії та артеріальної гіпертензії полягає в призначенні калій-зберігаючих препаратів, таких як спіронолактон. При цьому гіпокаліємія зникає практично відразу, але на зниження артеріального тиску може знадобитися 4-8 тижнів терапії. Додаткового призначення препаратів калію не потрібно. Якщо, незважаючи на лікування, підвищений артеріальний тиск персистує, до терапії додають препарати другого ряду.
- Препаратами другого ряду є: сечогінні засоби, засоби, що знижують артеріальний тиск.

*Хірургічне лікування*

Хірургічне втручання - основний метод лікування синдрому Конна. Проводиться по можливості лапароскопічна адреналектомія.

#### ***Особливості стоматологічної тактики.***

Синдром Конна не супроводжується специфічними змінами в ротовій порожнині. При плануванні стоматологічних маніпуляцій слід дотримуватися тактики незастосування потенційно гіпертензивних медикаментів (анестетики з адреналіном тощо).

*Гіперпродукція гормонів внаслідок патологічного процесу у наднирниках: гормональноактивна пухлина надниркових залоз (частіше одностороння **кортикостерома**), яка клінічно проявляється синдромом гіперкортицизму. (синдром Іценко-Кушинга - широкий термін, який описує всі випадки гіперкортицизму; хвороба Іценко-Кушинга – вторинний гіперкортицизм за рахунок збільшення продукції рівня АКТГ гіпофізом)*

*Синдром Іценко-Кушинга виникає внаслідок наступних чинників*

1. Пухлина:

- наднирників (кортикостерома, злоякісна кортикостерома, аденома, аденокарцинома);
- ектопічна (АКТГ- чи КРГ-продукуюча пухлина, наприклад, бронхіальний карциноїд);
- гонад (ліпідно-клітинна пухлина).

2. Двобічна (рідко – одnobічна) АКТГ-незалежна нодулярна гіперплазія кори наднирників.

3. Застосування з метою лікування глюкокортикоїдів або препаратів АКТГ (ятрогенний або екзогенний синдром Іценко-Кушинга).

Синдром Іценка-Кушинга зумовлений ендогенною гіперпродукцією кортикостероїдів та розвивається частіше у жінок (8:1) у віці 20-40 років.

*Патогенез.* Надлишок кортизолу призводить до прискорення процесів дисиміляції та дезамінування амінокислот, збільшення швидкості розпаду білків та уповільнення їх синтезу. Внаслідок надлишку кортизолу та вільних жирних кислот підвищується секреція інсуліну та розвивається інсулінорезистентність, що, зрештою, сприяє розвитку цукрового діабету. Надмірне вироблення андрогенів призводить до вірилізації (аменорея, акне, гірсутизм), а мінералокортикоїдів – до артеріальної гіпертензії, порушення електролітного обміну (гіпернатріємія, гіпокаліємія).

Головними *клінічними проявами* гіперкортицизму, в першу чергу, є диспластичне ожиріння («кушингоїдне»), яке спостерігається практично у всіх хворих та характеризується особливим перерозподілом жирової тканини. Надлишкове відкладання жиру відзначається у верхній частині тулуба при відносно тонких кінцівках (м'язова дистрофія). Обличчя має «місяцеподібний» вигляд, набуває багряно-червоного кольору, іноді – з ціанотичним відтінком («матронізм»). Шкіра тонка, суха. На ній з'являються гіперпігментації, численні висипання (акне), а також яскраво-багряні та фіолетові смуги розтягнення (стрії). Стрії розташовані на животі, молочних залозах, бічних поверхнях тулуба, внутрішніх поверхнях стегон, плечах. На відміну від інших форм ожиріння, на тильній стороні кисті стоншуються шкіра та жирова клітковина.

Унаслідок підвищення проникності судин виникають різні геморагічні прояви (петехії, пурпура, екхімози), симптом джгута – позитивний. Спостерігається схильність до кровоточивості. У жінок, внаслідок надлишку статевих стероїдів, спостерігається гіпертрихоз, а за розвитку хвороби в дитячому віці - рання поява вторинного оволосіння. Характерний жировий горбок у ділянці потилиці - «горб бізона».

Дуже важливою діагностичною ознакою, характерною для гіперкортицизму, є наявність вираженого остеопорозу. Пацієнти виглядають слабкими, сутулими, ріст їх зменшується (за рахунок компресії хребців) – рис. 30, виникає сонливість, втомлюваність, погіршується пам'ять, турбує біль у кістках.

Серед інших симптомів гіперкортицизму найбільш важливими є підвищення артеріального тиску, зміна психічного стану пацієнта (від депресії до агресивності, різних невротичних реакцій та «стероїдних» психозів), що інколи призводить до суїцидальних спроб, порушення терморегуляції, порушення апетиту (почуття голоду вночі). В 10-20% випадків спостерігається розвиток стероїдного цукрового діабету або (частіше, 60-80%) – порушення толерантності до глюкози.



Остеопороз хребців за гіперкортицизму

Надлишкова продукція кортикостероїдів призводить до затримки натрію, гіпокаліємії та алкалозу, що, в свою чергу, спричиняє електролітно-стероїдну міокардіодистрофію з виникненням мерехтіння передсердь та екстрасистолії. Внаслідок цих процесів на тлі артеріальної гіпертонії розвивається серцево-судинна недостатність, яка може призвести до смерті хворого.

*Діагностика:* В першу чергу, лікар повинен точно визначити наявність у хворого гіперкортицизму, базуючись на:

- клінічній картині захворювання (характерний зовнішній вигляд, остеопороз, артеріальна гіпертензія, зміна в психічному стані хворого та ін.);
- дані гормонального обстеження (вкрай підвищений рівень кортизолу – вільного, зв'язаного та АКТГ у крові, вільного кортизолу та 17-КС, 11-ОКС, 17-ОКС в добовій сечі; результати великої дексаметазонової проби – *див. далі*); рівень калію, натрію, глюкози крові;
- дані УЗД (КТ, МРТ) наднирників (пошук новоутворення) та КТ (МРТ) головного мозку.

При ознаках надниркового походження синдрому слід уточнити форму захворювання - гіперпластична або пухлинна. Для диференціації пухлини від гіперплазії кори надниркових залоз велике діагностичне значення має *функціональна стимулювальна проба* з застосуванням АКТГ або метопірону. При гіперплазії ці проби спричинюють дворазове підвищення рівня 17-кетостероїдів у сечі і триразове збільшення вмісту 17-оксикортикостероїдів у плазмі крові та сечі. Для доброякісної пухлини кори надниркових залоз характерне незначне збільшення їхнього вихідного рівня. Якщо ж стимулювальна проба не підвищує рівні 17-оксикортикостероїдів і 17-кетостероїдів, то це свідчить про рак кори надниркових залоз.

Інгібуючий тест із дексаметазоном також дає змогу розрізнити пухлинне та непухлинне походження процесу.

*Лікування.* На сьогодні найоптимальнішим методом є *деструкція надниркових залоз*. Суть її полягає у руйнуванні гіперплазованої речовини наднирника шляхом введення склерозуючих препаратів під контролем УЗД, КТ або МРТ (селективна флебографія, рідше – черезшкірно). Як склерозуюча речовина застосовується суміш 96% розчину етанолу та 76% розчину урографіну в співвідношенні 3:1. Кількість рідини, що вводиться, визначається ступенем гіперплазії наднирника та його об'ємом. Зазвичай деструкція наднирників не застосовується як самостійний метод лікування (в комбінації з променевою терапією або аденомектомією).

*Медикаментозна терапія.* У випадках, коли хірургічне лікування протипоказане або не було ефективним, показане використання медикаментів для зниження рівня кортизолу, таких як інгібітори синтезу кортизолу (наприклад, кетоконазол), або ліків, які блокують кортизонові рецептори (міфепрістон),

Міфепрістон (також відомий як RU-486) — це синтетичний стероїдний препарат, який використовується в медичній практиці для індукції абортів, проте, останніми роками його застосовують і для лікування синдрому Іценка-Кушинга. Міфепрістон зазвичай призначається в дозах, які варіюють залежно

від тяжкості захворювання та реакції пацієнта на лікування. Суть застосування полягає у блокуванні рецепторів глюкокортикоїдів, що допомагає зменшити такі симптоми, як підвищений артеріальний тиск, збільшення ваги, слабкість м'язів та інші метаболічні порушення, характерні для синдрому Іценко-Кушинга.

Кетоконазол, відомий як протигрибковий препарат, також використовується для лікування синдрому Кушинга завдяки своїй здатності інгібувати синтез кортизолу. Він інгібує кілька ферментів, які беруть участь у біосинтезі кортикостероїдів у надниркових залозах, включаючи 17 $\alpha$ -гідроксилазу та 11 $\beta$ -гідроксилазу. Це зменшує вироблення кортизолу та інших глюкокортикоїдів. Кетоконазол зазвичай призначають у дозах від 200 до 1200 мг на день, розділених на кілька прийомів. Дозування може бути індивідуалізованим залежно від реакції пацієнта та рівня кортизолу в кров, і препарат може бути використаний як короткострокове лікування перед операцією або як тривале лікування у випадках, коли хірургічне втручання не є можливим.

На тлі лікування основної причини захворювання обов'язково проводиться симптоматична терапія:

- гіпотензивна терапія (інгібітори АПФ, спіронолактон);
- препарати калію;
- цукрознижуючі препарати (в разі потреби);
- препарати для лікування остеопорозу: препарати, що знижують резорбцію кісткової тканини – кальцитоніни та біфосфонати (етідронат-кисидіфон, памідронат, клодронат, алендронова, золендронова кислоти, різендронат тощо); активні форми вітаміну Д – кальтріол, препарати, які стимулюють кісткоутворення – осеїн, трихін.
- антидепресанти, седативні (в разі потреби);
- вітамінотерапія.

Проведення двобічної адреналектомії (яка використовується в останні роки рідко, але абсолютним показанням для її проведення є тяжкий перебіг захворювання та неможливість компенсувати стан іншими засобами) веде до появи у пацієнта хронічної надниркової недостатності, яка потребує позитивної замісної терапії глюко- та мінералокортикоїдами.

#### ***Стоматологічні аспекти гіперкортицизму.***

В літературі не описано специфічних змін ротової порожнини за синдрому Іценко-Кушинга. Довготривалий синдром Кушинга призводить до затримки росту і розвитку організму, включаючи кісткові та зубні структури.

Поверхневі капіляри на обличчі та інших ділянках шкіри, включаючи тканини ротової порожнини, стають вразливими до мікротравматизації і у хворих легко утворюються гематоми навіть після легкої травми.

Багато з системних проявів синдрому Кушінга схожі на ті, що спостерігаються у пацієнтів, які приймають помірні або високі дози глюкокортикоїдів, і цих пацієнтів вважають імуносупресивними. У них пацієнтів можуть спостерігатися оральні ознаки і симптоми імуносупресії, включаючи кандидоз ротової порожнини, рецидивний герпес, гінгівіт та

пародонтоз, а також порушення заживлення ран. Стоматолог повинен бути насторожі, оскільки у таких хворих виявляють вищий ризик приєднання вторинної інфекції після маніпуляцій.

У хворих з гіперкортицизмом також може частіше траплятися підйом артеріального тиску на візиті, що потребує ретельного контролю показників життєдіяльності. Оцінка здатності переносити стрес, схильність до депресій і психозів також є важливою складовою стоматологічного управління пацієнтами з синдромом Кушінга

Парціальним гіперкортицизмом супроводжуються **андростерома** (частіше злоякісна) - вірилізуюча пухлина кори наднирників, **кортикостерома** (частіше – злоякісна) - фемінізуюча пухлина кори наднирників, змішані пухлини кори наднирників. У разі андростероми — пухлини, при якій в організмі створюється надлишок андрогенів, посилюється ріст волосся за чоловічим типом, грубіє голос; особливо це помітно в жінок, вони стають чоловікоподібними, у них ростуть вуса і борода; у дітей спостерігається передчасне статеве дозрівання.

**Феохромоцитома** – пухлина з клітин хроматофінної тканини, мозкового шару наднирників, що секретує велику кількість катехоламінів (адреналін, норадреналін, дофамін) і клінічно проявляється синдромом артеріальної гіпертензії різного ступеня та різноманітними метаболічними розладами.

Основні патофізіологічні зміни за наявності феохромоцитоми зумовлені високою концентрацією катехоламінів у крові. У клітинах феохромоцитоми відбувається синтез і накопичення катехоламінів, великої кількості пептидів (адреномедулін, еритропоетин, ендотелін, опіоїди, нейропептиди та ін.), викид яких може провокуватися різними чинниками, наприклад, емоційним стресом, фізичним навантаженням із зміною кровотоку, розпадом пухлини та ін.

Класичним клінічним проявом феохромоцитоми є гемодинамічні кризи; їм властиві раптові підвищення систолічного артеріального тиску до 200-300 мм.рт.ст. і вище, які супроводжуються страхом, внутрішнім тремтінням, периферичним спазмом або, навпаки, почервонінням обличчя, збільшеним потовиділенням, головним болем та ін. Одним з найчастіших проявів гемодинамічного кризу є тахікардія до 180 ударів на хвилину. Інколи на цьому тлі відзначається порушення серцевого ритму.

Катехоламінові напади можуть спостерігатися рідко – 1 раз на кілька місяців або дуже часто – більше 20 разів на добу. Тривалість нападу може бути, як правило, від кількох хвилин до декількох годин (останнє значно рідше). Між нападами виявляється феномен ортостатичної гіпотензії. Характерними симптомами є часті підвищення артеріального тиску, «мармуровий» малюнок шкіри, потовиділення, розлади зору, нудота, блювота, прояви гострого живота, поліурія, полідипсія, судоми.

*За локалізацією феохромоцитоми поділяють на*

• наднирникові:

1) двосторонні (синхронні, метасинхронні);

2) однобічні.

- позанаднирникові: 1) в паравертебральних симпатичних гангліях; 2) внутрішньо- та позаорганні скупчення хроматофінної тканини; 3) хемодектоми.

*За морфологією*

- доброякісні,
- злоякісні,
- мультицентричні (є результатом тотального генетичного ураження мозкового шару наднирників).

*За клінічним перебігом*

- безсимптомна форма:

- 1) «німа» (гістологічно підтверджена феохромоцитома за умов нормального рівня катехоламінів та АГ);

- 2) «потайна» (гістологічно підтверджена феохромоцитома за умов підвищеного рівня катехоламінів та нормальних показників АГ);

- клінічно позитивна форма:

- 1) пароксизмальна (кризовий перебіг артеріальної гіпертензії на тлі нормальних показників АГ);

- 2) персистуюча (стійка гіпертензія);

- 3) змішана (на тлі стійкої АГ – періодичні напади кризових показників АГ);

- атипова форма:

- 1) гіпотонічна;

- 2) в комплексі з гіперкортицизмом.

*За перебігом*

- легка форма (безсимптомна або з поодинокими кризами АГ);

- середня форма (часті кризи, відсутність патогномонічних ускладнень);

- тяжка форма (наявність ускладнень з боку різних органів і систем).

### **Лабораторні дослідження**

1. *Визначення концентрації катехоламінів* (адреналін, норадреналін) або їх метаболітів (ванілілмигдалева та гамаванілілова кислоти) у сечі протягом доби, або протягом трьох годин після початку гіпертонічного кризу. Метод має недоліки, а тому може бути малоспецифічним.

2. *Визначення вільних катехоламінів у плазмі.* Метод є ненадійним, тому що катехоламіни дуже швидко руйнуються (протягом 10-15 секунд).

Дослідження необхідно проводити на момент інтенсивного пухлинного викиду, а перед забором матеріалу хворий повинен знаходитися у спокої протягом 30 хвилин.

3. *Визначення загальної концентрації метанефринів* (метанефрину та норметанефрину) у плазмі та кон'югованих метанефринів у сечі. Цей метод є найнадійнішим у діагностиці феохромоцитому. Ця фракція є досить стійкою протягом 24 годин, тому цей метод є патогномонічним та основним диференційно-діагностичним критерієм серед хворих на феохромоцитому (верифікація до 98%).

4. *Провокаційні тести.* Проби з гістаміном, глюкагоном, фізичним навантаженням як провокаційні останнім часом не застосовуються, тому що мають певну кількість гемодинамічних ускладнень.



5. *Тропафеновий тест.* Двічі, через кожних 15 хвилин, у лежачому стані вимірюють АТ, потім протягом 5-10 хвилин повільно вводять розчин тропафену в розрахунку 3 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла у 5% розчині глюкози. Далі щохвилино, протягом 5 хвилин, вимірюють АТ. У хворих з феохромоцитомою АТ знижується більше ніж на 40/25 мм рт.ст. За умов артеріальної гіпертензії іншої етіології АТ не знижується або знижується несуттєво. У ході тесту можливий ортостатичний колапс, у зв'язку з чим проба проводиться тільки у горизонтальному положенні хворого та за умов артеріального тиску не нижче 160/100 мм рт.ст.

**Топічна діагностика.** Локалізація феохромоцитоми виявляється методом КТ або МРТ (90-96%). На УЗД пухлина наднирників виявляється як гіпоехогенне утворення. Методом вибору є МРТ за рахунок відсутності випромінювання.

На сьогодні додатковим методом діагностики нетипової локалізації пухлини, рецидиву та метастазів феохромоцитоми є сцинтиграфія з метайод-бензилгуанідіном. Вона накопичується хроматофінними клітинами та приймає участь у синтезі катехоламінів. Незмінена тканина наднирників рідко поглинає мета-<sup>131</sup>I-бензилгуанідін, але його поглинає 90% феохромоцитом.

Найефективніший метод лікування феохромоцитоми – її радикальне хірургічне видалення. Об'єм оперативного втручання залежить від локалізації пухлини – одно- чи двосторонньої та, відповідно, проводиться одностороння або тотальна адреналектомія.

Оскільки під час операційного втручання є велика загроза виникнення катехоламінової кризи, необхідно приділяти особливу увагу передопераційній підготовці хворого. Як правило, вона проводиться після встановлення діагнозу тривалістю від кількох днів до декількох тижнів, залежно від форми, перебігу захворювання та наявності ускладнень пухлини. Медикаментозну передопераційну підготовку починають з призначення β-адреноблокаторів (пророксан, празозін; феноксифензамін) в 1-2 прийоми, доза препарату підбирається за гіпотензивним ефектом. За наявності у хворого тахікардії та аритмії, поряд з β-адреноблокаторами, до терапії підключають β-адреноблокатори (анаприлін, атенолол, корвітол).

Тактика стоматолога повинна бути аналогічною.

**- Контрольні питання:**

1. Етіологія, патогенез хвороб наднирників
2. Сучасна класифікація хвороб наднирників
3. Клінічна картина хвороб наднирників.
4. Діагностичні можливості навантажувальних проб, показання, протипоказання, інтерпретація отриманих результатів.
5. Принципи лікування хвороб наднирників.
6. Основні прояви у ротові порожнині та принципи стоматологічного лікування пацієнтів з патологією наднирників.

## 11. ХВОРОБИ ГІПОФІЗА. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ

Відхилення в діяльності нейроендокринної системи на будь-якому рівні її організації (гіпоталамус – гіпофіз - периферичні ендокринні залози - ефекторний орган) призводять до виникнення цілої групи хвороб, механізм розвитку яких обумовлений порушенням гомеостазу. Кожне захворювання гіпоталамо-гіпофізарної системи виявляється складним симптомокомплексом сумісної патології, представляє певні труднощі диференційної діагностики і призначення необхідної терапії, що диктує необхідність твердих знань з питань цієї патології.

Клінічно важливими є порушення утворення гормонів передньої долі гіпофіза (аденогіпофіз), де відбувається продукція шести власних гормонів (соматотропін, тиротропін, фолітропін, лютропін, адренокортикотропний гормон, пролактин), і задньої, де накопичуються два гормони, що синтезуються гіпоталамусом (окситоцин і вазопресин.)

*Порушення продукції соматотропіну:*

- надлишок (у дитячому віці – гігантизм, у дорослому – акромегалія)

- нестача (у дитячому віці розвивається карликовість, або нанізм)

*Порушення утворення тиропротину* – призводить до зміни функцій щитовидної залози, які розглянуто на попередніх заняттях.

*Порушення утворення АКТГ* – призводить до зміни функцій наднирників за типом гіпо- або гіперальдостеронізму

*Порушення фолітропіну, лютропіну, пролактину* – призводить до гінекологічних відхилень і не вивчається в курсі внутрішньої медицини.

*Порушення продукції всіх гормонів гіпофіза* – призводить до розвитку пангіпопітуїтаризму.

*Зміни продукції вазопресину* – можуть спричиняти нецукровий діабет.

**Акромегалія** – захворювання, що зумовлене надлишковою продукцією соматотропного гормону, і проявляється підсиленням ростом скелету, органів і тканин.

*Етіологія і патогенез.* Сприяють виникненню захворювання травми черепа, нейроінфекції, психічна травма. Гіперпродукція СТГ у дитячому віці інтенсифікує процеси росту усього організму, але при закритих епіфізарних зонах призводить до непропорційного збільшення і потовщення кінцівок та кісток черепа поряд із гіперплазією м'яких тканин, хрящів.

*Патоморфологія.* Турецьке сідло збільшене в розмірах, стінки його потоншені, основна пазуха зменшена в розмірах, дно може мати подвійні контури. Гіпофіз збільшений, з ділянками некрозу, фіброзу, кальцинозу. Кістки потовщені з явищами осифікації, гіперостозу. Внутрішні органи – серце, легені, печінка, ендокринні органи - збільшені.

*Клінічна картина.* Скарги хворих - на інтенсивний головний біль, біль у руках і суглобах, збільшення маси тіла та розмірів взуття і рукавичок, зміну рис

обличчя, порушення зору, двоїння в очах. У жінок часто настає аменорея, у чоловіків – зниження статевої потенції.

*Об'єктивно* – непропорційно великий череп: нерівномірне збільшення надбрівних дуг, носа, вушних раковин, язика, нижньої щелепи. Збільшені проміжки між зубами (діастема). Великі кисті і стопи. Шкіра потовщена, збирається в складки. Підсилений ріст волосся (гіпертрихоз). Грудна клітка збільшена, міжреберні проміжки поширені, ребра потовщені. Легені – емфізематозні. Серце за акромегалії збільшене в розмірах за рахунок потовщення стінок шлуночків і передсердь. Печінка, селезінка, нирки збільшені в усіх хворих. Часто спостерігається зоб.

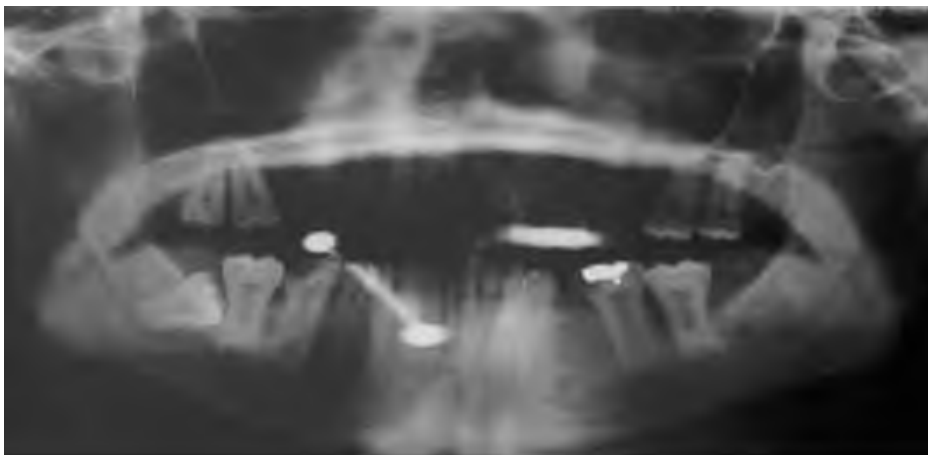
Однією з діагностичних ознак **акромегалії** є **стоматологічна картина**: збільшення нижньої щелепи (макрогнатія і мандибулярний прогнатизм), її деформація, що супроводжується порушеннями прикусу. Зуби зберігають свої нормальні розміри, що призводить до збільшення діастем - міжзубних проміжків, утрудненого жування. Також у таких хворих формується передній відкритий прикус та малоклюзія через макрогнатію та міграцію зубів..



Макрогнатія, великі діастеми, макрогліосія з наступним зміщенням різців у хворого з

Надмірний ріст м'яких тканин зазвичай проявляється у вигляді макрогліосії та гіпертрофії фарингеальних і ларингеальних тканин, що збільшує схильність пацієнта до обструктивного сплячого апное. При обстеженні язика відзначають його складчастість, сосочки гіпертрофовані. Класично описана всіма ендокринологічними трактатами макрогліосія викликає функціональні розлади, але не вимагає хірургічного лікування.

Губи за акромегалії ущільнюються, різко видаються вперед (макрохейліт), слизова оболонка ротової порожнини бліда, щільна, не збирається в складку, спостерігається гіперплазія кінцевих проток слинних залоз. Ясна гіперплазовані, нерідко покривають коронкову частину зубів.



Панорамна рентгенографія за акромегалії. Тауродонтизм молярів.

На рентгенограмах зубів виявляють великі пульпарні камери (тауродонтизм) та надмірне осадження цементу на коренях зубів (гіперцементоз).

*Лабораторно-інструментальні знахідки:*

- На ЕКГ: ознаки порушення міжшлуночкової провідності, коронарного кровообігу.
- У третини хворих порушується обмін вуглеводів, що підтверджується позитивним тестом на *толерантність до глюкози*; вірогідність виникнення цукрового діабету має місце у 15-20% випадків.
- *Ліпидограма*: порушення ліпідного обміну проявляється гіперліпідемією, гіперхолестеринемією.
- *біохімічний аналіз крові*: підвищений рівень неорганічного фосфору (вище 1,4 ммоль/л) і залишкового азоту (більше 2,9 - 3,6 ммоль/л) внаслідок підсилення анаболічних процесів.
- *В сечі* - підвищена екскреція глюкози, сечовини, креатиніну, фосфору, кальцію.
- *Гормональний фон*: підвищений рівень соматотропіну до  $20,5 \pm 2,06$  нг/мл (в нормі  $3,8 \pm 0,8$  нг/мл),
- При *офтальмологічному дослідженні* – застійні диски зорового нерва, випадіння полів зору, бітемпоральна геміанопсія, глаукома.
- Спостерігаються розлади слуху, нюху, функції центральної нервової системи.

**Лікування** спрямоване на гальмування продукції соматотропіну. Найменш інвазивним є радіологічне лікування. До нього належать:

- Рентгенотерапія (її ефективність складає 65-84%, і потрібні повторні курси – їх радять проводити через 0,5-2 роки).
- імплантація в пухлину гіпофіза радіоактивного золота або іттрію-90 з допомогою стереотаксичного апарату.

Іноді здійснюється кріодеструкція пухлини шляхом замороження рідким азотом.

Найбільш ефективним залишається хірургічне лікування – видалення аденоми гіпофіза (при загрозі втрати зору). Останній метод – метод вибору.

Консервативне лікування призначають при неможливості операції - із застосуванням агоніста дофаміну – бромокриптину (парлоделу) по 2,5-10 мг/добу впродовж 10-12 місяців. Наразі з'явилося кілька нових препаратів і підходів, які роблять можливим консервативне лікування цього захворювання. Ось деякі з них:

1. *Соматостатинома*: препарати-аналоги соматостатину - октреотид (сандостатин) і ланреотид (соматулін). Їх використовують для зниження рівня гормону росту і інсуліноподібного фактора росту IGF-1 при акромегалії.

2. *Пегвісоман (Somavert)*: це антагоніст рецептора гормону росту, який блокує взаємодію соматотропного гормону з його рецепторами. Призначається в тих випадках, коли інші методи лікування неефективні.

3. *Пеганатид (матоглосиглепсин)*: цей препарат є новим типом інгібітора секреції гормону росту, який знаходиться на стадії клінічних випробувань для лікування акромегалії. Він зменшує секрецію СТГ гіпофізом.

Вибір конкретного препарату залежить від індивідуальних характеристик пацієнта, його відповіді на терапію і врахування можливих побічних ефектів.

**Пангіопітуїтаризм (Хвороба Сімодса, синдром Шиєна) -** захворювання, розвиток якого зумовлений деструктивними змінами в аденогіпофізі, в результаті чого настає зниження секреції всіх гіпофізарних гормонів. Зустрічається частіше у жінок віком 30-40 років.

**Етіологія і патогенез.** Некроз гіпофіза настає внаслідок тривалого спазму його артерій при значних кровотечах під час пологів, абортів, а також після пологового сепсису та інших кровотеч. Може виникати після травми мозку з крововиливом в гіпофіз, при інфекціях (грип, менінгіт).

Спостерігається послідовне порушення функції аденогіпофізу - зниження продукції гонадотропних гормонів, СТГ, ТТГ і АКТГ.

**Клінічна картина.** Хворі скаржаться на наростаючу слабкість, апатію, прогресуюче схуднення, відсутність апетиту (аж до відрази до їжі), сонливість, зниження статевого потягу та потенції, розлади менструального циклу. Знижується опірність організму, частішають застудні та інші інфекційні захворювання. Пізніше настає різке виснаження, передчасне старіння.

**Шкіра** суха, атрофічна, бліда або землистого відтінку. Волосся рідке, в пахвинних ділянках та на лобку відсутнє. Нижня щелепа атрофується. Відмічається прогресуючий карієс і випадіння зубів. Слизова рота атрофічна (рис. 33).

**Внутрішні органи** зменшені в розмірах. Відмічається глухість тонів серця, схильність до брадикардії, може бути колапс при невеликому фізичному навантаженні. Знижена шлункова і панкреатична секреція (що проявляється нудотою, блювотою, проносами), спостерігається парез і атонія кишечника. Нервово-психічна сфера - в'ялість, тяжка апатія, зниження пам'яті, депресія, сонливість.

Найбільш характерні зміни розвиваються з боку ендокринної системи. Спочатку знижується функція статевих залоз (зникнення вторинних статевих ознак, порушення менструального циклу, імпотенція, гіпоплазія статевих апарату), пізніше щитовидної залози (сухість шкіри, брадикардія, закрепи) і накінець кори наднирників (адинамія, артеріальна гіпотонія, анорексія, гіпоглікемія). Якщо переважають симптоми недостатності щитоподібної залози, відмічається пастозність, а деколи - набрякання обличчя і кінцівок. Психічні зміни пов'язані з гіпотиреозом (апатія, депресія). Інколи може розвиватись гіпофізарна кома при застосуванні наркотиків, барбітуратів, психічних і фізичних травмах. Гіпопітуїтарний криз - загальмованість, відраза до їжі, диспептичні розлади, порушення психіки.

**Діагностика.** Критеріями є

- низькі рівні гормонів - АКТГ, ТТГ, ФСГ, ЛГ, СТГ.
- в крові знижений вміст натрію і хлору, схильність до гіпоглікемії, гіперхолестеринемії.
- Добове виділення з сечею 17-КС, гонадотропінів, естрогенів знижене.
- Рентгенологічно - остеопороз кісток, зокрема спинки турецького сідла.

- На ЕКГ - низький вольтаж зубців.

*Лікування.* Лікування гіпопітуїтаризму проводиться з урахуванням причин. При пухлинах - хірургічне втручання, променева терапія. При запальних процесах - розсмоктуюча і дегідратуюча терапія, при туберкульозі - специфічна терапія. При виражених формах захворювання, незалежно від його причини, починають введення гормонів периферійних залоз внутрішньої секреції (наднирників, щитовидної залози, статевих залоз), а потім призначають гіпофізарні гормони (АКТГ, ТТГ, гонадотропіни - ФСГ і ЛГ).

Чоловікам як замісну терапію призначають андрогенні препарати (тестостеронпропіонат в/м), жінкам - препарати жіночих статевих гормонів (естрогени + прогестерон). При явищах гіпотиреозу - тиреоїдин, L-тироксин. Призначають анаболічні стероїди (ретаболіл, метандростенолон). Харчування висококалорійне, вітамінотерапія, додаткове введення харчової солі.

**Гіпофізарний нанізм (карликовість, мікросомія)** - генетичне захворювання, обумовлене абсолютним або відносним дефіцитом гормону росту (СТГ) і гонадотропінів, що приводить до затримки росту скелету (ріст у дорослих мужчин не перевищує 130 см, у жінок – 120 см).

*Етіологія.* - генетичний дефект синтезу соматотропіну (родинні форми захворювання); інфекція, гельмінтоз; інтоксикація, неповноцінне харчування; травми в пренатальному періоді; пухлинний процес в гіпоталамо-гіпофізарній ділянці; черепно-мозкова травма в пологах.

*Патогенез.* Дефіцит соматотропіну веде до затримки росту скелету і його вікової диференціації, порушення росту всіх органів і тканин. В патогенезі захворювання може мати значення зниження чутливості периферичних рецепторів до СТГ. Якщо захворювання розвивається на тлі ураження гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, відмічається недостатність інших тропних функцій гіпофізу.

*Патоморфологія.* Атрофічні і дистрофічні зміни в аденогіпофізі, а також гіпоплазія периферичних ендокринних залоз. Відмічається запізніла поява центрів окостеніння і пізніє окостеніння епіфізарних хрящів, зменшення розмірів внутрішніх органів.

*Клінічна картина.* Затримка росту спостерігається з 2-5 років. Будова тіла пропорційна упродовж всього життя. Шкіра тонка, ніжна, бліда, швидко виникають зморшки, жовтяничність. Голос у дорослих залишається високим. М'язи недорозвинуті, сила в них знижена. Волосся на голові рідке, на інших ділянках тіла – відсутнє. Швидка втомлюваність. Статеві органи недорозвинуті, у жінок – аменорея. До статевого життя хворі не здатні, потомство буває рідко. Характерне відставання кісткового (рентгенологічного) віку від паспортного, особливо у віці 17-20 років. Інтелект збережений, психіка у хворих ранима.

*Лабораторно* - зниження у крові рівня СТГ, активності лужної фосфатази і вмісту неорганічного фосфору. Знижений також рівень і інших тропних гормонів гіпофізу, особливо гонадотропінів. *Рентгенологічно* – турецьке сидло зменшене, зони росту відкриті (незалежно від віку).

*Лікування:* раціональне харчування, анаболічні стероїди, вітаміни, соматотропний гормон. Соматотропін призначається по 0,5од на 1 кг тіла на

тиждень. Вводять щодня о 2000 годині. У зв'язку з утворенням антитіл застосовувати соматотропін більше двох років недоцільно. Для стимуляції статевих залоз застосовують хоріонічний гонадотропін (1000-1500 од.) 1-2 рази на тиждень. Курс лікування 10-15 ін'єкцій. Тиреоїдні гормони в малих дозах.

### ***Стоматологічні аспекти нанізму.***

Індивідууми з дефіцитом гормону росту мають непропорційно сповільнений ріст черепа та скелету лица, що призводить до зовнішнього вигляду обличчя, невідповідного для їхнього віку. Формування зубів та ріст альвеолярних відділів щелепи відбуваються аномально і можуть бути непропорційно меншими, ніж сусідні анатомічні структури, що призводить до зубного перенапруження і малоклюзії.

Виростання молочних та постійних зубів затримується. Завдяки зубним аномаліям і перенапруженню, висока схильність до накопичення зубного нальоту, і пацієнти мають складнощі з підтримкою гарної гігієни порожнини рота. Тому ці пацієнти можуть схильні до гінгівіту та пародонтозу.

***Нецукровий діабет (НД)*** – захворювання, зумовлене порушенням синтезу, транспорту та вивільнення нейрогіпофізарного гормону вазопресину (антидіуретичного гормону), характеризується сечовиснаженням, підвищенням осмолярності плазми, проявляється значною полідіпсією та поліурією. Це доволі рідкісна ендокринна патологія, яка виникає однаково часто у жінок і чоловіків.

***Етіологія та патогенез.*** Недостатність вазопресину може бути спричинена різними факторами. Розрізняють центральний (гіпоталамічний) та нефрогенний НД. Якщо причина захворювання не з'ясована (приблизно 30%), говорять про ідіопатичну форму НД. У деяких таких хворих виявляються аутоантитіла до вазопресин-продукуючих клітин нейрогіпофізу. Серед них виділяється кількість випадків НД, які відносяться до сімейних форм захворювання, при яких гіпоталамічні ядра втрачають здатність до синтезу біологічно активних форм вазопресину. Не можна виключити, що чинником таких форм захворювання можуть бути різні вірусні або «дегенеративні» захворювання, що призводять до порушення нейросекреторної функції гіпоталамусу. Майже у 50% дітей та 20% дорослих виникнення НД пов'язане з первинною або вторинною пухлиною в області гіпоталамусу, або є наслідком хірургічного втручання з приводу пухлини. Травма центральної нервової системи теж є чинником виникнення НД.

***Клініка.*** Тяжкість перебігу НД залежить від рівня вазопресину. Початок захворювання зазвичай гострий. Основні клінічні ознаки: сильна спрага, часте сечовипускання, нічне нетримання сечі, загальна слабкість, головний біль, поганий апетит. Хворий може випити за добу 10 л рідини й більше. При поліурії питома вага сечі зазвичай не перевищує 1000-1005. Відносна густина сечі протягом доби практично не змінюється. При обмеженні вживання рідини розвивається виражена дегідратація організму. Шкіра та слизові оболонки дуже сухі, потовиділення немає навіть тоді, коли втрата рідини з сечею компенсована питтям. У зв'язку зі зниженням слиновиділення, хворі відчувають постійну

сухість у роті. Апетит також знижений, що веде до хронічного недоїдання, у дітей може виникнути затримка фізичного та статевого розвитку. Хворі скаржаться на частий біль у суглобах, спостерігається схильність до запорів, порушується діяльність травної системи, виникає гіпоацидний гастрит, коліт, порушується жовчоутворення. Шлунок нерідко розтягується та опускається (водне перевантаження). Якщо захворювання довгий час погано компенсоване, виникає розширення сечового міхура, сечоводів та мисок нирок.

Хворі схильні до зниження артеріального тиску. Маса тіла знижена. В міру зростання симптомів дегідратації з'являються слабкість, тахікардія, гіпотензія, колапс, головний біль, нудота, блювання, лихоманка, судоми, психомоторне збудження. В крові фіксують згущення, підвищуються рівні натрію, еритроцитів, гемоглобіну, залишкового азоту. Навіть при дуже суворій дегідратації поліурія залишається, концентрація сечі та її осмолярність практично не підвищуються. Можуть спостерігатися порушення менструальної та репродуктивної функцій, у чоловіків знижуються лібідо та потенція. Летальні випадки зазвичай пов'язані з судомами та коматозним станом.

*Діагностика* НД ґрунтується на визначенні наступного:

1. клінічній картині (поліурія, полідипсія)
2. загальний аналіз сечі: низька питома вага сечі.
3. гіперосмолярність плазми (понад 290 мосм/л),
4. гіпоосмолярність сечі (менш ніж 300 мосм/л), низьку відносну щільність сечі (1000-1010).

Для визначення причини захворювання вивчають анамнез, проводять неврологічне, офтальмологічне, рентгенологічне обстеження, КТ або МРТ головного мозку.

5. Якщо немає можливості визначити осмолярність плазми крові, проводять визначення *рівня натрію в крові* та питому щільність сечі.

6. визначення *рівня вазопресину* в крові, який значно знижений в разі центрального ЦД і підвищений при нефрогенній формі захворювання.

7. *проба з обмеженням рідини* в наш час застосовується рідко. У хворого після нічного голодування визначають масу тіла, рівні натрію, азоту сечовини в крові, питому щільність сечі та вміст натрію в сечі, після чого хворий припиняє приймати рідину. Тест триває від 6-8 до 24 годин, залежно від того, як хворий переносить пробу. Кожну годину виміряють ті ж показники. Проведення проби припиняють, якщо відбувається зниження маси тіла хворого на 5% та при рівні натрію більше 3,0 ммоль/л. Це підтверджує наявність центрального НД.

При центральній формі захворювання рівень вазопресину в крові значно знижений і його вміст практично не змінюється при проведенні тесту з обмеженням рідини або під час інфузії 5% гіпертонічного розчину хлориду натрію; в той же час при нефрогенному НД рівень вазопресину значно перевищує норму (2,0-2,5 пг/мл) та значно підвищується (до 15-17 пг/мл) у відповідь на введення 5% гіпертонічного розчину або у відповідь на дегідратацію.

8. Існує також *проба з пітуїтрином (вазопресином)*, під час якої хворому внутрішньом'язово вводять 5 ОД пітуїтрину та визначають осмолярність сечі –



вона підвищується у пацієнтів з центральною формою захворювання та практично не змінюється при нефрогенній формі.

Головним в лікуванні центральної та ідіопатичної форм НД є призначення замісної терапії препаратами вазопресину. Зараз застосовується синтетичний аналог вазопресину - адіуретін СД (десмопресин). Вводиться він інтраназально два рази на день. Існує препарат тривалої дії - пітресин Танат. Він застосовується один раз в 3-5 днів. Класичним є мінірин (пігулки). Лікування починається з мінімальних доз, із поступовим підвищенням дози препарату залежно від клінічних проявів захворювання (вираженість спраги, показники діурезу, питома щільність сечі).

Крім цього, рекомендують дієту з збільшенням кількості спожитих вуглеводів і частим прийомом їжі. Для збільшення секреції антидіуретичного гормону використовують хлорпропамід, карбомазепін.

При виявленні пухлини головного мозку лікування найчастіше оперативне. Захворювання протікає тривало, хронічно. При своєчасно призначеному лікуванні прогноз для життя сприятливий.

**Стоматологічні аспекти нецукрового діабету.** Для пацієнтів із НД важливою стоматологічною проблемою є те, що надмірна полідипсія та поліурія можуть спричинити вживання надмірної кількості води, до того ступеня, що у хворих може розвиватися фтороз зубів та дефекти емалі.

**- Контрольні питання:**

1. Етіологія і патогенез захворювань гіпофіза.
2. Класифікація захворювань гіпофіза
3. Особливості клінічної картини при захворюваннях гіпоталамо-гіпофізарної системи – нецукрового діабету, акромегалії, гігантизму, гіпофізарного нанізму.
4. Загальні принципи діагностики захворювань гіпоталамо-гіпофізарної системи.
5. Принципи лікування захворювань гіпофіза.
6. Особливості проявів у ротовій порожнині і стоматологічна тактика за патології гіпофіза.

## 12. ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІ АНЕМІЇ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ. КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ. РОЛЬ СТОМАТОЛОГА У ПРОФІЛАКТИЦІ. ПАТОГНОМОНІЧНІ СИМПТОМИ В РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ

Частіше анемія не є самостійним захворюванням, а являє собою синдромне поняття, тобто є проявом іншої хвороби. Але, з огляду на важливість анемічного синдрому та його значне поширення, кожна анемія фактично прирівнюється до самостійної нозологічної форми. Анемія є одним із найбільш розповсюджених захворювань на землі. Так, залізодефіцитними анеміями страждає кожна третя жінка і половина дітей раннього віку.

Анемії відрізняються за етіологією, патогенезом, клінікою, методами лікування, тому знання з діагностики, проведення адекватної терапії і профілактики є необхідними для лікарів усіх спеціальностей.

*Анемія* - стан, який характеризується зниженням концентрації гемоглобіну (менше 130 г/л у чоловіків і 120 г/л у жінок) і гематокриту (менше 39% у чоловіків і 36% у жінок).

Зазвичай при цьому також відбувається зниження кількості червоних кров'яних тілець (еритроцитів). Залежно від зниження рівня гемоглобіну, виділяють три ступені важкості анемії:

Ступінь тяжкості анемії	Норма	Легкий	Середній	Тяжкий
Невагітні жінки (старше 15 років)	≥120 г/л	110–119 г/л	80–109 г/л	<80 г/л
Вагітні жінки	≥110 г/л	100–109 г/л	70–99 г/л	<70 г/л
Чоловіки	≥130 г/л	110–129 г/л	80–109 г/л	<80 г/л

Для першого та третього триместру у вагітних нормою слід вважати вміст гемоглобіну 110 г/л, для другого – 105 г/л

### *Загальні симптоми анемії*

- слабкість, підвищена стомлюваність, роздратованість, зниження працездатності;
- запаморочення, головні болі, шум у вухах, блимання «мушок» перед очима;
- прискорене серцебиття при невеликих фізичних навантаженнях чи у стані спокою;
- задуха при невеликому фізичному навантаженні або у стані спокою.

Дуже часто однією з перших скарг у пацієнтів похилого віку, які страждають на ішемічну хворобу серця, є збільшення частоти нападів стенокардії навіть після невеликого фізичного навантаження. Характер та вираженість скарг при анемії

різноманітні і залежать від виду, ступеня важкості, швидкості її розвитку та індивідуальних особливостей кожного.

### *Діагностика анемії*

Для виявлення анемії необхідні:

- - лікарський огляд
- - загальний клінічний аналіз крові з обов'язковими показниками:
  - кількість еритроцитів;
  - кількість ретикулоцитів;
  - гемоглобін;
  - гематокрит;
  - середній об'єм еритроцитів (MCV);
  - ширина розподілу еритроцитів по об'єму (RDW);
  - середній вміст гемоглобіну в еритроцитах (MCH);
  - середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC);
  - кількість лейкоцитів;
  - кількість тромбоцитів.

Додаткові методи дослідження використовуються для більш детальної діагностики окремих видів анемії.

В формулюванні діагнозу повинно бути зазначено:

1. Природа анемії (наприклад залізодефіцитна – у разі, якщо остання була підтверджена шляхом визначення показника вмісту феритину у сироватці крові). Якщо природа анемії не встановлена, вона потребує опису, який передбачає зазначення зміни морфології еритроцитів та позначається як «неуточнена» і потребує подальшого направлення пацієнта на консультацію до гематолога).

2. Причина анемії (наприклад аліментарного генезу чи внаслідок крововтрати). Якщо в діагнозі в якості причини вказано крововтрату, то наводиться інформація про її джерело (у разі його виявлення) або наводиться найбільш імовірне її джерело (під знаком питання), що передбачає подальше обстеження пацієнта.

3. Ступінь тяжкості анемії.

4. Наявність ускладнень, які є наслідком анемії.

Наприклад: Залізодефіцитна анемія внаслідок крововтрати з шлунково-кишкового тракту (?), тяжкого ступеня, ускладнена гіпоксичною міокардіодистрофією.

*Залізодефіцитна анемія (ЗДА) - захворювання, що розвивається у більшості випадків внаслідок хронічних крововтрат і характеризується порушенням утворення гемоглобіну і еритроцитів, розвитком гіпохромії та трофічних змін в тканинах, внаслідок зниження вмісту заліза в сироватці крові, кістковому мозку і депо.*

В *етіології* ЗДА прихована або явна втрата крові, зменшення шлунково-кишкової абсорбції заліза, надмірне використання або недостатнє споживання заліза. Встановлення діагнозу залізодефіцитної анемії є приводом до пошуку причини дефіциту заліза. При цьому особливу увагу слід приділити

виключенню джерела кровотечі, оскільки залізодефіцитна анемія може вказувати на те, що у пацієнта існує більш серйозна прихована проблема.

Транзиторний дефіцит заліза може спостерігатися при гормональних змінах (препубертатний та пубертатний гормональний дисбаланс).

В основі *патогенезу* ЗДА лежить невідповідність між кількістю заліза, що засвоюється з їжі та його витратами. В організмі дорослої людини масою 70 кг знаходиться 4,5 г заліза. З них 2,6-3,0 г - залізо гемоглобіну, 0,3-0,4 г - міоглобіну, решта заліза - 1,5 г - це залізо запасів у вигляді феритину і гемосидерину.

Місце всмоктування заліза - дванадцятипала кишка (основна маса) і в меншій кількості - весь кишківник. Стани, що зменшують всмоктування заліза: хвороби кишечнику, стани після оперативних втручань на шлунку та кишечнику в тому числі баріартричних, пептична виразка, інфікування *Helicobacter pylori*, хвороба Уіпла, діарея, медикаменти та медичні втручання (тривале застосування антацидів, блокаторів H<sub>2</sub>-рецепторів, інгібіторів протонної помпи, нестероїдних протизапальних засобів, в тому числі ацетилсаліцилової кислоти, застосування препаратів цинку чи магнію, процедури гемодіалізу).

Краще всмоктується залізо із гемових білків (з м'яса телятини засвоюється до 22% заліза), з риби - 11%, з печінки - дещо менше. Із продуктів рослинного походження: найкраще засвоюється залізо з бобів сої - 7%, фасолі, гороху - 3%, фруктів - до 3%. Покращують всмоктування фруктоза, аскорбінова кислота, сорбіт.

Втрата кожного мілілітра крові (при рівні гемоглобіну 150 г/л) призводить до втрати близько 0,5 мг заліза.

Втрати заліза у жінок репродуктивного віку складають за один день до 1,2 мг (при нормальних місячних). Довготривалі рясні місячні ведуть до втрати 2,5 - 3 мг заліза на добу, що не може компенсуватися при найкращому харчуванні і приводить до виникнення залізодефіциту.

Другим суттєвим джерелом важко компенсованих залізовтрат у жінок є вагітність-пологи-лактація. Вагітність обумовлює додаткову потребу в залізі, приблизно на 1 000 мг за весь період. Щоб відновити ці втрати, необхідно два роки підряд додатково отримувати 1 мг заліза щодобово. Одна вагітність в 4-5 років є тим інтервалом в дітонародженні, який не призводить до спустошення запасів заліза в організмі. Однак у жінок, які мають 3-4 дітей, ці залізовтрати без лікування невідновні.

При патологічних процесах заліза втрачається більше, ніж поглинається, що призводить до виснаження його запасів і в подальшому до розвитку залізодефіцитної анемії. В інших випадках патогенез пов'язаний із недостатнім надходженням чи засвоєнням заліза. При цьому патогенетично виділяють прелатентну фазу дефіциту заліза (виснаження тканинних запасів заліза; показники крові в нормі; клінічні прояви відсутні), латентну (зменшення заліза в тканинах та зменшення його транспортного фонду; показники крові в нормі) і власне залізодефіцитна анемія (більш виражене виснаження тканинних резервів заліза та механізмів компенсації його дефіциту; відхилення від норми

показників крові; клінічні прояви сидеропенічного синдрому та загальноанемічних симптомів).

При дефіциті заліза у відповідь на гіпоксію активуються деякі фактори, що сприяють підвищенню абсорбції заліза з просвіту кишечника. До таких факторів належать: цитохром b (фактор дванадцятипалої кишки), двовалентний транспортер металів 1-го типу та феропортин.

Печінка синтезує гепсидин – гормон, що впливає на рівень заліза шляхом контролю швидкості його всмоктування та регулювання мобілізації з депо. Активовані Янус-кінази 2-го типу та гепсидин можуть зв'язуватися безпосередньо з феропортинами і призводити до зменшення вивільнення заліза, внаслідок чого зменшується еритропоез.

Рівень гепсидину знижується під впливом гіпоксії та дії декількох білків, що залучені у еритропоез. До них належать еритропоедин, гомолог протеїну витої гастрюляції 1-го типу та високодиференційований фактор 15. Гепсидин активується за допомогою запальних цитокінів, наприклад інтерлейкін-6, незалежно від загального рівня заліза в організмі. Вважають, що цей процес лежить в основі анемії, пов'язаних із хронічними хворобами.

*В етіологічній класифікації залізодефіцитних анемії виділяють:*

*Форми захворювання:*

1. ЗДА, зумовлена крововтратами. (гострими чи хронічними)
2. ЗДА при підвищених витратах:
  - а) при вагітності та лактації;
  - б) в період росту та розвитку.
3. ЗДА при недостатньому початковому рівні заліза.
4. Нутритивна (або аліментарна) ЗДА.
5. ЗДА при резорбційній недостатності Fe:
  - а) постгастрорезекційна і агастральна;
  - б) анентеральна та ентеральна.
6. ЗДА при порушенні транспорту заліза (гіпо- та – атрансферинемія).

*I стадія – латентний залізодефіцит, або дефіцит заліза без анемії;*

*II стадія – маніфестна ЗДА.*

**Основою клінічної діагностики ЗДА є визначення:**

1. Синдрому гемічної гіпоксії (блідість, зниження толерантності до фізичних навантажень), синдрому серцево-судинних порушень (тахікардія, головокружіння, головний біль, непритомні стани).

2. Сидеропенічного синдрому :

- трофічні зміни шкіри, нігтів - ламкість, їх вдавлення (увігнуті нігті – койлоніхії (рис. 34)), сухість шкіри, слизової язика за рахунок порушення регенерації епітелію

- м'язева слабкість (зменшення у м'язах вмісту міоглобіну) і пов'язані з нею симптоми: порушення ковтання (дисфагія), імперативні позиви на сечопуск із епізодами стресового неутримання сечі;

- трофічні зміни слизової шлунково-кишкового тракту з розвитком ахілії, спотворення смаку *pica chlorotica* (потяг до гострої їжі, крейди, штукатурки,

сирого м'яса чи круп тощо) нюху (потяг до різких, іноді неприємних запахів – лаків, фабри, бензину), субфебрилітет.

- відставання у рості (дітей),

- спотворення смакових переваг - геофагія (прагнення їсти землю),

- схильність до інфекційних захворювань.

- Розвивається алебастрова блідість шкірних покривів, нерідко з зеленуватим відтінком (хлороз шкіри).

3. *Синдром лабораторних ознак* (зниження гемоглобіну, гіпохромія еритроцитів, анізоцитоз, пойкилоцитоз (рис. 36), зниження в кістковому мозку кількості сидеробластів, що містять гранули заліза, зниження кількості заліза сироватки крові (норма - 11,5-30,5 мк ммоль/л ) та залізо зв'язуючої здатності сироватки крові (норма – 50-84 мкмоль/л).

**Критерієм діагностики залізодефіцитної анемії виступає рівень гемоглобіну, мікроцитоз та знижений рівень феритину.**

*До лабораторних показників дефіциту заліза відносять:*

1. Зниження рівня сироваткового заліза - менше 11,6 мкмоль/л;

2. Зниження вмісту гемоглобіну в кожному еритроциті - гіпохромія (кольоровий показник менше 0,85);

3. Зменшення діаметра еритроцитів - мікроцитоз (менше 7 мкм) та збільшена ширина розподілу еритроцитів за розміром.

4. Анізо- та пойкилоцитоз.

5. Знижена концентрація феритину (норма для дорослих – 15–30 мкг/л),

6. збільшена концентрація і знижене насичення трансферину, збільшена концентрація рецепторів трансферину;

7. збільшена концентрація протопорфірину еритроцитів.

Кількість ретикулоцитів може значно змінюватися, наприклад, після крововтрати їх кількість зростає. При тривалому дефіциті заліза можливий перехід у гіпоплазію: кількість ретикулоцитів знижується (менше 0,5%), відзначається схильність до лейкопенії з відносним лімфоцитозом, тромбоцитопенії.

В наші дні феритин належить до гострореагуючих показників і є методом вибору порівняно з іншими методами обстеження та комбінаціями обстежень. Діагноз залізодефіцитної анемії не вважається підтвердженим у разі відсутності даних про рівень феритину.

***Диференційний діагноз ЗДА слід проводити:***

- з В<sub>12</sub>-дефіцитною анемією, основними відмінностями якої є відсутність надмірних крововтрат в анамнезі та сидеропенічних симптомів, порівняно швидкий розвиток клінічної симптоматики, нерідко наявність ознак фунікулярного мієлозу, наявність мегалобластів, високий кольоровий показник, нормальні показники вмісту заліза та залізо зв'язуючої здатності сироватки крові;

- з гіпопластичною анемією для якої характерним є нормоцитарний тип кровотворення, наявність факту вживання тривалий час медикаментозних засобів, наявність в анамнезі передуючих індексів (сепсис, туберкульоз, ін.),

переважно молодий вік і жіноча стать хворих, ураження не тільки еритроцитарного, а й інших ростків кровотворення;

- з метапластичною анемією, для якої переважаючим є синдром пухлинної інтоксикації, гальмування всіх ростків кровотворення, відсутність гіпохромії еритроцитів, нормальний колірний показник;

- з гемолітичними анеміями, відмінною особливістю яких є циклічний перебіг з важкими гемолітичними кризами, наявністю жовтяниці з непрямою білірубінемією, рецидивуючі поглиблення анемічного стану, знижена осмотична резистентність еритроцитів, позитивна проба Кумбса.

***Додатковий перелік обстежень для пацієнтів із ЗДА – для встановлення джерела крововтрати:***

*Рентгенологічне дослідження шлунка і кишківника, колоноскопія, ректороманоскопія, дослідження на приховану кров:* - виявляє варикозне розширення вен стравоходу, діафрагмальні грижі, виразку шлунка чи дуоденума, пухлини, дивертикульоз, геморой.

*Гінекологічне обстеження* – виключається гіперполіменорея, дисфункціональні кровотечі, міома матки, ендометріоз. Вагітність.

*ЛОР-обстеження* – розширення вен носоглотки, геморрагічні діатези

*Нефрологічне, урологічне обстеження* – хронічний гломерулонефрит, пухлини нирок і сечового міхура.

***Лікування ЗДА.*** Слід підкреслити, що основним методом лікування хворих на ЗДА є терапія препаратами заліза для внутрішнього вживання. Існують десятки ліків даної групи – як монотерапія залізом, так і комбінації з основними вітамінами – стимуляторами кровотворення. До них належать актиферин, глобірон, глобіген, ферроплект, ферамін, ферроградумент, тардиферон, сорбіфер та ін.

Перевага надається препаратам двовалентного заліза. Дієтичні добавки, комплекси полівітамінів та мінералів не застосовуються для лікування залізодефіцитної анемії. Прийом пероральних форм препаратів заліза може супроводжуватися побічними реакціями, переважно з боку шлунково-кишкового тракту. Для того, щоб зменшити ступінь прояву цих побічних реакцій, слід зменшити дозу препарату – наприклад приймати таблетки 2–3 рази на тиждень. Також відмічається менший ступінь прояву побічних реакцій у разі прийому препаратів на ніч або під час їди. Одночасно приймають аскорбінову кислоту в добовій дозі 0,2-0,3 г, яка є стабілізатором двовалентного заліза.

Після 21-го дня лікування препаратами заліза проводиться оцінка загального аналізу крові: оцінюється приріст рівня гемоглобіну, який в нормі складає +1 г/л/добу лікування. Позитивна реакція на медикаментозне лікування інтерпретується при збільшенні рівня гемоглобіну приблизно на 20 г/л від початку лікування. Якщо реакція на лікування позитивна – лікування продовжується; щомісяця проводиться загальний аналіз крові; лікування триває впродовж 3-х (при тяжкому ступені – 6-ти) місяців після нормалізації гемоглобіну.

В тому випадку, коли реакція інтерпретується як недостатньо ефективна, то наполегливо шукають причини недостатньої відповіді на лікування пероральними препаратами заліза; оцінюється ступінь дотримання призначень лікаря пацієнтом (комплаєнс), проводиться діагностичний пошук прихованого джерела кровотечі, оцінюються додаткові ускладнюючі фактори або розглядається варіант невірно виставленого діагнозу.

Після того, як закінчився курс лікування залізодефіцитної анемії, з метою поповнення депо заліза в організмі препарати заліза призначаються ще впродовж 3-х місяців.

*Стоматолог повинен знати, що пероральний прийом препаратів заліза може спричиняти потемніння зубів. Основним способом запобігти цьому є рекомендація запивати ліки значною кількістю рідини.*

Для парентерального лікування використовують в основному три препарати: ферум-лек (для в/м введення ампули, які містять 100 мг заліза в 2 мл; для довенного введення 100 мг заліза в 5 мл); ектофер – сорбітований цитратний комплекс заліза (ампули з 100 мг заліза в 2 мл); фербітол - теж сорбітований комплекс заліза. При парентеральному введенні курсова доза заліза складає 1000-3000 мг.

Диспансерне спостереження за хворими на ЗДА передбачає періодичний огляд дільничного лікаря на предмет оцінки динаміки сидеропенічних симптомів, контролю за ситуаціями, що є причиною крововтрат, щоквартальний контроль за показниками крові - гемоглобіну, еритроцитів та кольорового показника. Друге завдання - дійовий контроль за проведенням терапії підтримання досягнутого в лікуванні рівня заліза в організмі.

### ***Стоматологічні аспекти залізодефіцитної анемії.***

*Симптоми залізодефіцитної анемії у порожнині рота:*

- Стоматит - визначний прояв анемії. Кутикулярний стоматит трапляється у кожного другого хворого, блідість слизової оболонки рота - в третині випадків. Зрідка – 10% випадків – трапляється рецидивуючий афтозний стоматит, еритематозний мукозит, та відчуття паління у роті протягом кількох місяців до 1 року. Слизова бліда, стоншена, легко травмується, чутлива до впливу подразників, схильна до виразкування

- глосит з різним ступенем атрофії грибоподібних і волохатих сосочків виявляють у 40% хворих. Язик набряклий, з відбитками зубів на ньому. Сосочки особливо в передній його половині, атрофовані, через що він стає яскраво-червоним, гладеньким, неначе полірованим. На язичку з'являються глибокі складки, іноді спостерігають крововиливи. В основі лежать дистрофічні явища, порушення ороговіння епітелію (недостатня клітинна проліферація і регенерація слизової в умовах залізодефіциту).

- ангулярний хейліт, іноді із приєднанням бактеріально-грибкової флори  
- характерне чисельне ураження зубів карієсом, підвищене стирання зубів, втрата природного блиску емалі.

*Ще раз нагадуємо: пероральний прийом препаратів заліза може спричиняти потемніння зубів!*



Висока поширеність цих змін при залізодефіцитній анемії зумовлена порушенням клітинного імунітету, недостатньою бактерицидною активністю поліморфонуклеарних лейкоцитів, непридатною відповіддю антитіл та епітеліальними аномаліями.

Зрідка виявляють гіпофункцію слинних залоз.

*Особливості стоматологічної тактики.*

Завданням лікаря-стоматолога є вміння своєчасно запідозрити анемію при виявленні специфічних симптомів у ротовій порожнині і скерувати до терапевта для уточнення діагнозу.

Специфічні симптоми ЗДА у ротовій порожнині погано піддаються симптоматичному лікуванню, проте швидко (до 2 тижнів) минають після початку прийому препаратів заліза.

Специфічних вимог до організації стоматологічної допомоги таким хворим немає. Слід уникати тривалих процедур (оскільки вони можуть посилювати виснаження хворих); не призначати на тривалий час нестероїдні протизапальні препарати і особливо – аспірин (з метою уникнення звирозкування ураженої оболонки шлунка).

Коли рівень гемоглобіну менше 80 г/л, рекомендується уникати загальної анестезії. Також клінікам слід усвідомлювати можливість порушення заживлення ран. При важкій анемії слід не забувати, що використання наркотиків має бути обмеженим, і що така анемія підвищує ризик ішемічної хвороби серця.

#### **- Контрольні питання:**

1. Етіологія, патогенез залізодефіцитних анемій
2. Клінічна картина залізодефіцитних анемій
3. Діагностика та дифодіагностика залізодефіцитних анемій.
4. Основні принципи лікування залізодефіцитних анемій.
5. Зміни у ротовій порожнині за залізодефіцитних анемій.
6. Основні принципи стоматологічної тактики за залізодефіцитних анемій.

### **13. МЕГАЛОБЛАСТНІ АНЕМІЇ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ. КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ. РОЛЬ СТОМАТОЛОГА У ПРОФІЛАКТИЦІ. ПАТОГНОМОНІЧНІ СИМПТОМИ В РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ**

*Мегалобластна анемія - стан, при якому дефіцит вітаміну B<sub>12</sub> і/чи фолієвої кислоти спричиняє порушення синтезу ДНК у клітинах кісткового мозку, що проявляється специфічними морфологічними змінами еритропоезу і визначається як мегалобластне кровотворення.*

**Вітамін B<sub>12</sub> (ціанокобаламін)** міститься переважно в продуктах тваринного походження, особливо багата на нього печінка ссавців. Добова потреба людини у вітаміні B<sub>12</sub> невелика і становить 3-7 мкг. Ціанокобаламін всмоктується у дванадцятипалій і тонкій кишці. Однак необхідною умовою всмоктування є наявність у шлунку так званого внутрішнього фактора Кастла -

гастромукопротеїду, з яким вітамін В<sub>12</sub> утворює комплекс. Гастромукопротеїд виробляється парієтальними клітинами, розміщеними слизової оболонки дна шлунка.

Комплекс абсорбується, надходить у кров, де вітамін В<sub>12</sub> зв'язується зі специфічним білком плазми - транскобаламіном II. Далі він транспортується в тканини, переважно в печінку, де депонується, і в кістковий мозок, де виконує роль регулятора еритропоезу.

**Фолієва кислота** міститься переважно в продуктах рослинного походження, а також у печінці, дріжджах у вигляді поліглутаматів. Всмоктується вона в тонкій кишці. Спеціальні умови для її всмоктування не потрібні. Добова потреба людини становить 100-200 мкг.

Роль вітаміну В<sub>12</sub> і фолієвої кислоти як гемопоетичних факторів полягає в тому, що вітамін В<sub>12</sub> активізує фолієву кислоту, перетворюючи її на фолінову, а та, в свою чергу, регулює синтез нуклеїнових кислот у гемопоетичних елементах кісткового мозку і насамперед у клітинах еритропоезу.

**У групі В<sub>12</sub>(фолієво)-дефіцитних анемії за етіологією виділяють кілька форм:**

- хвороба Аддісон-Бірмера (автоімунне захворювання, зумовлене наявністю антитіл проти фактора Кастла або обволікаючих клітин дна шлунка);

- стан після резекції шлунка;
- хвороби тонкого кишківника;
- хронічний панкреатит.

2. Недостатнє поступлення з їжею:

- вегетаріанство;
- недостатня кількість м'ясних продуктів в раціоні.

3. Недостатнє використання, прийом деяких медикаментів:

- неоміцин, колхіцин;
- дефіцит ензимів, що беруть участь в процесах обміну,

залежних від вітаміну В<sub>12</sub>

4. Збільшена потреба або використання:

- паразитарні хвороби;
- мієлопроліферативні хвороби;
- мієломна хвороба.

5. Вроджені селективні дефекти всмоктування вітаміну В<sub>12</sub>

*Причини розвитку дефіциту фолієвої кислоти:*

1. Захворювання кишок (спру, целиакія).
2. Резекція тонкої кишки, синдром сліпої петлі.
3. Вагітність.

4. Тривале вживання протисудомних препаратів, антагоністів фолієвої кислоти (метотрексат тощо).

5. Алкоголізм.

**Патогенез мегалобластної анемії.** Молекула ціанокобаламіну містить два коферменти: метилкобаламін і 5-дезоксаденозилкобаламін. Метилкобаламін забезпечує нормальне еритробластичне кровотворення, під час якого в

еритробластах з уридин-монофосфату утворюється тимідин-монофосфат, що входить до складу ДНК.

Для синтезу тимідинмонофосфату необхідна активна форма фолієвої кислоти, що утворюється лише під дією метилкобаламіну. При дефіциті потрібних вітамінів збільшуються терміни дозрівання еритроїдних елементів, тип кровотворення змінюється, перетворюючись на *мегалобластний*. Характерною ознакою мегалобластів є:

- великі розміри (макроцити),
- асинхронне дозрівання ядра і цитоплазми:
- рання гемоглобінація цитоплазми і відставання розвитку ядра.
- Кольоровий показник більший за 1.05
- Тривалість життя еритроцитів укорочена.

Частина мегалобластів гине вже в кістковому мозку, а частина - руйнується в селезінці, внаслідок чого підвищується рівень непрямого білірубіну і часом виникає жовтяниця. У крові виявляють дегенеративні еритроцити з тільцями Жоллі, кільцями Кебота, різко виражений пойкилоцитоз.

Другий кофермент молекули вітаміну  $B_{12}$  - *5-дезоксіденозилкобаламін* - бере участь у регуляції обміну жирних кислот. При дефіциті вітаміну  $B_{12}$  порушується процес перетворення метилмалонової кислоти на бурштинову, в організмі накопичується токсична метилмалонова кислота, внаслідок чого розвиваються дегенеративні зміни в задніх і бічних стовпах спинного мозку — фунікулярний мієлоз.

**Клінічна картина.**  $B_{12}$ (фолієво)-дефіцитна анемія зустрічається переважно в осіб літнього віку, частіше хворіють чоловіки. Однак останніми десятиліттями відзначається зростання частоти захворювань у середньому, молодому віці і навіть у дітей.

Початкові симптоми проявляються неспецифічні: проявляються слабкістю, зниженням працездатності, загальним нездужанням.

У **клінічній картині** виявляють характерну тріаду:

- *анемічний синдром*: загальна слабкість, задишка при фізичному навантаженні, блідість шкіри з характерним цитриновим відтінком, іктеричність склер, «воскове» обличчя; збільшення розмірів селезінки;

- ураження *травного каналу* - біль і печіння в язичку, зниження апетиту, відчуття тяжкості в надчеревній ділянці, відрижка, відраза до деяких харчових продуктів – зокрема, м'яса; нестійкі випорожнення з чергуванням проносу і закрепу.

- ураження *нервової системи* - фунікулярний мієлоз бокових або задніх стовпів спинного мозку (наслідок демієлінізації) - порушення чутливості, парестезії, затруднення при ходьбі, спастичний спіральний параліч. Хворих турбує слабкість у ногах, хиткість при ходьбі, відчуття оніміння кінцівок, поколювання в кінчиках пальців. Можливі психіатричні відхилення – порушення пам'яті, втрата здатності до концентрації, зміни особистості, дратівливість, депресія.

*Неспецифічно страждає серцево-судинна система* - хворі скаржаться на серцебиття, задишку, головний біль. Існує високий ризик прогресування ІХС.

**Об'єктивно** виявляють блідість шкіри з лимонним відтінком, невелику жовтяничність склер, одутлість обличчя.

Атрофічні зміни виявляють на слизовій оболонці стравоходу і шлунка під час езофагогастроскопії. Нерідко спостерігають збільшення печінки і селезінки. Підвищення температури до субфебрильних і фебрильних значень зумовлене накопиченням у крові недоокиснених продуктів метаболізму на фоні системної гіпоксії.

З боку *серцево-судинної системи* виявляють тахікардію, збільшення розмірів серця, систолічний шум над верхівкою й основою серця, в тяжких випадках – серцева недостатність. На ЕКГ - ознаки дистрофії міокарда.

Під час *неврологічного дослідження* виявляють порушення глибокої і больової чутливості, зниження сухожилкових рефлексів аж до арефлексії, а іноді - гіперрефлексію, м'язові атрофії. Можливі порушення функції тазових органів і розлад психіки: марення, слухові і зорові галюцинації. характерні заніміння, біль у кінцівках, гіпо- і гіперстезії, відчуття “повзання мурашок”. Порушується глибока чутливість, іноді виникають психічні розлади: депресія, порушення пам'яті. Усі ці прояви є наслідком дефекту в синтезі мієліну (синдром фунікулярного мієлозу) та інтоксикації центральної нервової системи.

**Фолієводефіцитною анемією** хворіють частіше особи молодого віку, вагітні жінки. В клініці захворювання переважає загальноанемічний симптомокомплекс, помірно виражена жовтяниця, гепато- і спленомегалія. Не спостерігається атрофічного гастриту, змін зі сторони язика, немає симптомів фунікулярного мієлозу. В той же час, є симптоми ентериту або інших захворювань кишечника, але зустрічаються інші захворювання нервової системи (епілепсія, шизофренія та ін.), що і є причиною тривалої медикаментозної терапії антагоністами фолієвої кислоти.

*Зміни в крові і кістковому мозку (рис. 38).*

1. Анемія гіперхромна: колірний показник  $> 1.05$ , досягає 1,2-1,8 і навіть вище. Переважають еритроцити великі, часто овальні. Зустрічаються дегенеративні форми із залишками ядерної субстанції - тільця Жоллі, кільця Кебота. Пойкілоцитоз більш виражений, ніж при будь-якій іншій анемії.

5. Кількість ретикулоцитів до початку лікування - в абсолютних цифрах знижена.

6. Майже постійно виявляють помірну лейкопенію без змін у лейкоцитарній формулі, з'являються великі й гігантські нейтрофіли з гіперсегментованими ядрами - одна з характерних відмінностей  $V_{12}$  (фолієво)дефіцитної анемії. Деколи у крові виявляються поодинокі еритрокаріоцити, мегалобласти

7. У кістковому мозку при його пункції спостерігають гіперплазію червоного ростка, еритробласти здебільшого є мегалобластами, кількість узгоджується зі ступенем тяжкості анемії. Базофільна пунктація клітин («синій» кістковий мозок); асинхронне дозрівання ядра (цитоплазма оксифільна, ядро незріле). Кінцевий діагноз установлюють після дослідження стернального пунктату.

Слід відзначити, що стернальну пункцію необхідно провести до призначення ціанокобаламіну та фолієвої кислоти (одна ін'єкція ціанокобаламіну приводить до повної трансформації мегалобластичного типу еритропоезу в нормобластичний протягом 24 годин, тому дослідження пунктату кісткового мозку після введення ціанокобаламіну буде неінформативним)

***Інші додаткові методи обстеження:***

- підвищення рівня білірубіну за рахунок непрямой фракції,
- поява уробіліну в сечі;
- рівень лактатдегідрогенази - високий;
- збільшення в сечі метилмалонової кислоти при дефіциті вітаміну В<sub>12</sub>.
- фіброгастроскопія (з біопсією) - атрофія слизової шлунка.

***Перелік додаткових методів дослідження для виявлення причин В<sub>12</sub>-дефіцитної анемії.***

*Рентгеноскопія, гастрофіброскопія, біопсія*- пухлини шлунка, атрофічний гастрит (тип А)

*Гельмінтологічне дослідження* – глистні інвазії, особливо стьожковими паразитами.

**Лікування мегалобластної анемії.** Основний метод патогенетичного лікування - парентеральне введення ціанокобаламіну. Добова доза становить 500 мкг, а за наявності фунікулярного мієлозу - до 1000 мкг. Препарат швидко всмоктується, накопичується в тканинах, насамперед у кістковому мозку й печінці. Уже через 48 год від початку терапії кістковомозкове кровотворення перетворюється на нормобластичне. На 3-4-й день лікування починає збільшуватися кількість ретикулоцитів у крові, досягаючи максимуму на 6-8-й день (ретикулоцитарний криз). Показники крові нормалізуються, залежно від тяжкості анемії, за 3-4 тиж терапії.

До гемотрансфузій вдаються лише за життєвими показаннями. Призначення фолієвої кислоти при дефіциті вітаміну В<sub>12</sub> не показано. У разі доведеного дефіциту фолієвої кислоти лікування проводять її препаратами в дозі 5-15 мг на добу.

Підтримувальну терапію вітаміном В<sub>12</sub> проводять довічно в дозі 500 мкг один раз на два тижні або у вигляді профілактичних курсів по 400—500 мкг щоденно протягом 10—15 днів двічі на рік.

1. Вітамін В<sub>12</sub> 200–400 мкг на добу (у тяжких випадках двічі на добу) протягом 6–7 діб до появи ретикулоцитарного кризу, потім застосовується через день. Курсова доза 1500–3000 мкг. Лікування проводиться впродовж 4–6 тижнів.
2. При тяжкій анемії, анемічній комі поряд із введенням вітаміну В<sub>12</sub> показані трансфузії еритроцитарної маси (300–500 мл).
3. При відсутності ефекту вітамінотерапії використовують кортикостероїди.
4. Закріплюючий курс лікування: ціанокобаламін протягом двох місяців 1 раз на тиждень, а потім 2 рази на місяць по 400–500 мкг.
5. При явищах фунікулярного мієлозу вітамін В<sub>12</sub> призначається по 1000 мкг щоденно.

6. При дифілоботріозі проводиться дегельмінтизація.

7. При дефіциті фолієвої кислоти її призначають по 5–15 мг на добу.

**Етіологічна терапія** при інвазії широким стьожакон - дегельмінтизація, при раку і поліпозі шлунка - зазвичай гастректомія. Прогноз сприятливий щодо ліквідації дефіциту вітаміну В<sub>12</sub> і фолієвої кислоти, нормалізації гемопоезу, ліквідації анемії. За відсутності змін і тяжких патологічних процесів у травній системі працездатність відновлюється повністю.

**Профілактика.** Методів первинної профілактики мегалобластної анемії не існує. Особам з переліченими вище захворюваннями травного каналу потрібний періодичний контроль показників крові для своєчасного виявлення анемії.

#### **Стоматологічні аспекти мегалобластної анемії.**

Характерними є зміни у ротовій порожнині.

- Пацієнти з перніціозною анемією можуть скаржитися на відчуття печії на язиці, губах, слизовій оболонці щоки та інших місцях слизової оболонки.
- Слизова оболонка язика зазвичай атрофічна.
- Сосочки згладжені, атрофії грибо- й ниткоподібних сосочків,
- краї і кінчик язика яскраво-червоні з ділянками запалення, афт ("лакований" язик - глосит Гантера (Хунтера)) (рис. 37).
- На спинці й кінчику язика з'являються болючі різко обмежені смуги і плями яскраво-червоного кольору, які мають запальний характер.

**Стоматологічна тактика** відповідає такій за інших типів анемії.

#### **- Контрольні питання:**

1. Мегалобластні анемії. Визначення.
2. Етіологія і патогенез мегалобластних анемії.
3. Клінічні прояви мегалобластних анемії,
4. Діагностика мегалобластних анемії.
5. Патогномонічні синдроми мегалобластних анемії в ротовій порожнині.
6. Принципи лікування мегалобластних анемії.
7. Тактика стоматолога за наявності у хворого мегалобластних анемії.

## **14. ГІПО-, АПЛАСТИЧНІ ТА ГЕМОЛІТИЧНІ АНЕМІЇ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ. КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ. РОЛЬ СТОМАТОЛОГА У ПРОФІЛАКТИЦІ. ПАТОГНОМОНІЧНІ СИМПТОМИ В РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ**

**Гіпопластична і апластична анемія** - захворювання крові із пригніченням кровотворної функції кісткового мозку, що проявляється недостатнім утворенням еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів аж до панцитопенії в периферійній крові.

**Етіологія.** В основі захворювання лежить аплазія кісткового мозку, що характеризується припиненням гемопоезу. Вона виникає під впливом екзогенних чинників - фізичних (іонізуюча радіація), хімічних і медикаментозних (бензол, солі золота, нестероїдні протизапальні засоби,

інсектициди, сполуки миш'яку, естрогени, протипухлинні препарати, антибіотики, сульфаніламідати тощо), біологічних (вірусів Epstein-Barr, вірус гепатиту В і С, парвовірус В19, Ніv) а також при ендогенній аплазії кісткового мозку.

Причини природжених гіпопластичних анемії не встановлені. Такі стани характеризуються різкою анемізацією всіх органів, аплазією кісткового мозку, атрофією залоз внутрішньої секреції.

**Класифікація.** Розрізняють:

- вроджені,
- спадкові
- набуті форми гіпопластических анемії.

Захворювання розвивається поволі і характеризується симптоматикою, притаманною для анемії, тромбоцитопенії та гранулоцитопенії. Анемічний синдром проявляється загальною слабкістю, блідістю шкіри та слизових. Геморагічні прояви мікроциркуляторного типу - невеликі синці, дрібноточкові петехії, кровотечі зі слизових оболонок (носові кровотечі та кровотечі з ясен, у жінок - рясні, тривалі менструації). Нейтропенія може бути причиною важких інфекцій. При огляді пацієнта не виявляють лімфаденопатії, осалгій, гепато- чи спленоменгалії.

*До стоматолога такі хворі можуть звернутися зі скаргами на:*

- крововиливи у слизову оболонку порожнини рота чи губ,
- кровоточивість ясен,
- біль і печіння в язичку,
- сухість у роті.

Для гіпо- (апластичної) анемії характерне поєднання *геморагічного* та *септико-некротичного* синдромів.

При **зовнішньому огляді** хворі бліді, з дрібноточковими крововиливами на шкірі обличчя, тулуба, кінцівок, у склери очей.

При **огляді у стоматолога** характерним є наступне:

- слизова порожнини рота «безкровна», слабо зволожена, легко пошкоджувана,
- є дрібні і великі крововиливи в слизову щіку, піднебіння, ясен. Кровотеча найчастіше розвивається у пацієнтів з кількістю тромбоцитів менше  $25 \times 10^9$  клітин/л.
- Міжзубні сосочки набряклі, синюшні, кровоточать;
- пародонтальні кишені глибокі.
- ерозії, виразки, некротичні ділянки на слизовій рота.
- За тривалої гіпосалівації збільшується кількість зубного нальоту, зубний наліт і зубний камінь пофарбовані в бурій колір.
- виникає множинний карієс, ускладнені форми якого можуть бути причиною сепсису.
- Петехії на яснах надають їм темно-червоного з коричневим відтінком забарвлення. Міжзубні сосочки набряклі, синюшні, кровоточать; пародонтальні кишені глибокі.
- Найбільш поширеними інфекціями є кандидоз і герпесна інфекція.

Часто спостерігаються спонтанні кровотечі з ясен і інших ділянок слизової порожнини рота. Нерідкі випадки розвитку виразково-некротичного стоматиту, маргінального періодонтиту, кандидозного та вірусного стоматитів, які різко погіршують загальний стан хворого.

**Лабораторні методи обстеження:**

1. Для *картини крові* характерною є панцитопенія: анемія нормохромного типу, лейкопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, зниження числа ретикулоцитів, підвищена ШОЕ.
2. в *мієлограмі* – клітинність кісткового мозку знижена (<30%), поряд з поодинокими гемопоетичними клітинами виявляються плазматичні клітини, лімфоцити, фібробласти. Клітини еритроцитарного паростка можуть проявляти характеристики дизеритропоезу.
3. у *трепанобіоптаті* – бідність кісткового мозку на елементи гемопоезу, наявність переважно жирової тканини.
4. Підвищений вміст сироваткового заліза.

**Лікування.** Лікування хворих на апластичну анемію повинно проводитись у спеціалізованих гематологічних установах та закладах.

Лікувальна стратегія передбачає *імуносупресивну терапію* (після 40 років). Найбільш ефективним є антилімфоцитарний/антитимоцитарний глобулін (АЛГ/АТГ). На другому місці за ефективністю – циклоспорин.

Глюкокортикостероїдні гормони у стандартних дозах при апластичній анемії неефективні, тому для імуносупресії використовують високі дози метил преднізолону (20 мг/кг/добу протягом 4-5 днів з поступовим зниженням дози).

У важких випадках показані *систематичні гемотрансфузії*. При наявності донора – здійснюється *трансплантація кісткового мозку*.

Важливе значення в лікуванні АА має *терапія супроводу*. З метою профілактики бактеріальних і грибкових інфекцій хворі в період нейтропенії повинні бути ізольовані в палатах-боксах, проводити регулярний догляд за ротовою порожниною, включаючи полоскання з антисептиками. З метою профілактики септичних ускладнень призначають антибіотики широкого спектру дії, комбінацію з двох антибіотиків таких як неоміцин і колістин, або ципрофлоксацин. Профілактику грибкових інфекцій проводять оральним амфотерицином, флуконазолом. Профілактика вірусної інфекції ацикловіром проводиться хворим після трансплантації. Обов'язкове проведення такої профілактики хворим з рівнем нейтрофілів <0,2 Г/л. Крім того, проводять симптоматичну терапію тих проявів гіпопластичної анемії, які виникають на шкірі та слизових.

Увага до гігієни ротової порожнини, уникання незначних травм або випадкового контакту з інфекційними агентами може зменшити ризик серйозних ускладнень.

**Гемолітична анемія** - неоднорідна група анемії, загальною ознакою яких є підвищене руйнування еритроцитів.



Період життя здорових еритроцитів становить приблизно 120 днів, а потім вони видаляються селезінкою. Коли цей період зменшується, а регенераторних можливостей кісткового мозку для заповнення втрати еритроцитів не вистачає, розвивається анемія. Серйозність такої анемії визначається тривалістю життя еритроцитів і тією швидкістю, при якій ці клітини можуть бути замінені на нові.

**Причини** передчасного руйнування еритроцитів при гемолітичних анеміях різноманітні і відображені далі у наведеній класифікації.

**Патогенез.** Передчасне видалення еритроцитів із крові в основному здійснюють макрофаги селезінки й печінки (позасудинний гемоліз). Рідше еритроцити руйнуються прямо в судинному руслі (внутрішньосудинний гемоліз). Обидва процеси призводять до посиленого розпаду гему й надлишку непрямого білірубину. В нормі він піддається кон'югації в печінці, після чого виводиться з організму. При гемолізі вміст непрямого білірубину в сироватці може підвищитися настільки, що виникає жовтяниця. Виражена непряма гіпербілірубінемія спостерігається у випадку, якщо гемоліз розвивається у хворих із синдромом Жильбера - поширеним порушенням печінкової елімінації білірубину. Якщо функція печінки не порушена, сироватковий рівень непрямого білірубину при гемолізі ніколи не перевищує 70–85 мкмоль/л (4–5 мг%).

У плазмі крові у високій концентрації (приблизно 1 г/л) утримується гаптоглобін –  $\alpha$ -глобулін, що вибірково й міцно з'єднує вільний гемоглобін через його білкову частину (глобін). Комплекс «гемоглобін - гаптоглобін» у лічені хвилини видаляється клітинами ретикуло-ендотеліальної системи. При тяжкому гемолізі, як у внутрішньо-, так і позасудинному, концентрація гаптоглобіну в сироватці різко знижена або він не визначається зовсім.

Поява гемосидерину в сечі означає, що при гемолізі утворюється більше гемоглобіну, ніж може зв'язати гаптоглобін. Гемосидерин у сечі з'являється через 3–4 доби після початку фільтрації пазми за гемолізу нирками й може зберігатися протягом декількох тижнів після її припинення. Якщо кількість відфільтрованого нирками гемоглобіну перевищує його захоплення в ниркових каналцях, виникає гемоглобінурія. Гемоглобінурія вказує на тяжкий внутрішньосудинний гемоліз і вимагає диференціальної діагностики з гематурією та міоглобінурією.

Існує декілька **класифікацій** гемолітичних анемій.

*Анемії, пов'язані з підвищеним руйнуванням еритроцитів:*

1. *Спадкові* гемолітичні анемії:

- пов'язані з порушенням структури мембрани еритроцитів;
- зумовлені порушенням активності ферментів еритроцитів;
- пов'язані з порушенням структури чи синтезу гемоглобіну;
  - гемоглобінози й гемоглобінопатії;
  - мікросфероцитарна анемія Мінковського — Шоффара;
  - ферментопатії (фавізм — дефіцит 6-фосфатдегідрогенази);
  - еритробластоз плода.

2. *Набуті* гемолітичні анемії:

- пов'язані з впливом антитіл (ізоімунні, трансімунні, гетероімунні, автоімунні);

- пов'язані зі зміною структури мембрани еритроцитів, зумовленою соматичною мутацією (пароксизмальна нічна гемоглобінурія - хвороба Маркіафаві–Мікелі);
- зумовлені механічним ушкодженням мембрани еритроцитів;
- спричинені хімічним ушкодженням еритроцитів (свинець, мідь, миш'яковистий водень, фенілгідрозин) і біологічних (бджолина й зміїна отрута, малярійний плазмодій, токсини стрепто- і стафілокока) гемолізину;
- зумовлені руйнуванням еритроцитів (малярія)
- гемолітичні анемії при переливанні несумісної крові.

**Автоімунна гемолітична анемія** - зумовлена посиленням руйнуванням еритроцитів антитілами проти власних еритроцитарних антигенів.

У залежності від характеру антитіл виділяють:

- Автоімунна гемолітична анемія з "теповими" IgG антитілами,
- Автоімунна гемолітична анемія з "холодовими" IgM антитілами (хвороба холодних аглютинінів),
- Автоімунна гемолітична анемія з "холодовими" IgG антитілами (пароксизмальна холодова гемоглобінурія).

**Клінічна картина хвороби** складається з ознак анемічного синдрому; тяжкість стану хворих визначається вираженістю й гостротою розвитку анемії, наявністю (відсутністю) гемолітичної кризи. Пацієнти скаржаться на загальну слабкість, часто - на підвищення температури тіла, під час гемолітичної кризи - на пожовтіння шкіри і склер, зміни кольору сечі, болі у суглобах, ділянці селезінки. При гострому початку хвороби може спостерігатись біль у крижах.

При хронічному процесі, що повільно розвивається, першою ознакою може бути невелика жовтяниця (за рахунок непрямого білірубіну); одночасно виявляється й анемія. В інших випадках початок хвороби характеризується бурхливим гемолізом із швидко наростаючою анемією й жовтяницею. Часто (2/3 випадків) збільшується селезінка, у половини хворих - печінка.

Картина крові характеризується нормохромною анемією (при гострому гемолізі рівень гемоглобіну може знижуватися до катастрофічних цифр, з розвитком анемічної коми). Морфологія еритроцитів істотно не змінюється, але іноді відзначається мікросфероцитоз. При гострому гемолізі в крові можуть визначатися одиничні еритрокаріоцити. Рівень ретикулоцитів високий. Лейкоцитарна складова крові істотно не змінюється, але гемолітичний криз може супроводжуватися нетривалим нейтрофільним лейкоцитозом. Число тромбоцитів нормальне.

Зустрічається автоімунний цитоліз, що вражає два паростки - тромбоцитарний і еритроцитарний (*синдром Івенса - Фішера*). У цьому випадку клінічно визначаються ознаки гемолітичної анемії і тромбоцитопенічної пурпури. Біохімічні дослідження виявляють, крім гіпербілірубінемії, збільшення вмісту  $\gamma$ -глобулінів.

Поряд із найбільш частою формою автоімунної гемолітичної анемії, при якій ушкоджені автоантитілами еритроцити поглинаються макрофагами селезінки (внутрішньоклітинний гемоліз), зустрічається форма хвороби із внутрішньосудинним гемолізом. Відмінна риса при цьому - виділення темної

сечі за рахунок гемоглобінурії й гемосидеринурії. При тяжкому гемолізі можливі тромбози в системі мезентеріальних судин із появою сильного нападоподібного болю в животі й здуттям за рахунок парезу кишечника. Як правило, тромбуються дрібні судини й гангрена кишечника не розвивається. Іноді може відзначатися внутрішньосудинний гемоліз у відповідь на охолодження (холодова гемоглобінурія).

Незалежно від причини виникнення гемолітичні анемії мають ряд загальних *діагностичних ознак*:

- анемія гіперрегенераторного характеру із загальноанемічним клінічним синдромом;
- жовтяниця з підвищенням рівня непрямого білірубіну крові;
- плейохолія жовчі (підвищена концентрація жовчі, схильність до утворення каменів);
- гіперхолія калу (високий вміст стеркобіліну);
- інтенсивне забарвлення сечі (підвищення рівня уробіліну, при внутрішньосудинному гемолізі в сечі можуть визначатися гемоглобін, гемосидерин);
- більшість гемолітичних анемії є нормо- або гіперхромними, за винятком таласемії, що є гіпохромною.

*Лабораторні дослідження* використовують для підтвердження гемолізу і для з'ясування його причини. Найважливіша лабораторна ознака гемолізу - ретикулоцитоз, що відображає гіперплазію еритроїдного ростка. Дослідження кісткового мозку д зазвичай не потрібно. У мазку крові нерідко виявляють еритроцити з різними морфологічними змінами, на підставі яких можна не тільки підтвердити гемоліз, але й припустити його причину.

Основний метод діагностики автоімунних гемолітичних анемії - *проба Кумбса*. За допомогою цієї проби клініцисти можуть визначити речовини, що провокують руйнування еритроцитів. В основі її лежить здатність антитіл, специфічних до імуноглобулінів (особливо до IgG) або компонентів комплементу (особливо C<sub>3</sub>), аглютинувати еритроцити, ними.

При холодовій формі автоімунної гемолітичної анемії у хворих відзначається погана переносимість холоду (при зниженні температури менше 32°C у дрібних судинах дистальних ділянок тіла виникає автоаглютинація). Специфічною ознакою даного процесу є аглютинація еритроцитів при взятті крові при кімнатній температурі, що може перешкодити визначенню рівня еритроцитів і ШОЕ. Кров може аглютинувати у мазку, у пробірці. При підігріванні аглютинація зникає. У сироватці крові хворих при визначенні білкових фракцій знаходять градієнт моноклональних імуноглобулінів, що належать до холододових антитіл.

- Осмотична резистентність еритроцитів: може бути дещо знижена.
- Пункційна біопсія кісткового мозку: гіперплазія еритроїдного паростка, іноді кількість еритрокаріоцитів може бути зменшена, що зумовлено дією антитіл проти еритрокаріоцитів або інфекцією парвовірусом В19.
- Біохімічне дослідження крові: визначається непряма гіпербілірубінемія.

- Серологічне дослідження: позитивний прямий антиглобуліновий тест Кумбса.

**Пароксизмальна нічна гемоглобінурія** характеризується схильністю еритроцитів до гемолізу при зміні рН крові (кисле середовище) й активізації прокоагулянтів. Клініка гемолітичного кризу частіше розвивається вночі. Діагноз підтверджується пробою Хема - виникнення гемолізу еритроцитів у підкисленому середовищі.

**Лікування.** Перша лінія лікування - кортикостероїди. Початкова доза преднізолону 1-2 мг/кг маси на добу. При нормалізації рівня гемоглобіну дозу преднізолону поступово знижують до 20 мг/добу. Кортикостероїдні гормони мають властивість пригнічувати кліренс вкритих IgG еритроцитів клітинами системи моноклеарних фагоцитів, пригнічувати продукцію антитіл. При відміні стероїдних гормонів захворювання має властивість рецидивувати.

Друга лінія лікування - спленектомія. Показами до неї є неефективність кортикостероїдної терапії, рецидивуючі форми хвороби. Селезінка відіграє важливу роль в накопиченні сенсibiliзованих антитілами еритроцитів. Крім того, селезінка, яка становить 30% всієї лімфоїдної системи організму, є місцем продукції антитіл. З метою профілактики тромбозів після операцій призначають гепарин та дезагреганти. У хворих після спленектомії зростає ризик інфекційних ускладнень (OPSI-синдром). У зв'язку з цим за 2 тижні до спленектомії проводиться вакцинація (полівалентна пневмококова вакцина, *Haemophilus influenzae* та менінгококова С вакцина).

При неефективності спленектомії, а також хворим, які мають протипокази для неї, проводиться лікування імунодепресантами:

- азатиоприн в дозі 100-150 мг на добу, циклофосфамід 200 мг через добу або вінкрисин 2 мг 1 раз на тиждень.

- останнім часом при автоімунних формах застосовують моноклональні антитіла проти антигена лімфоцитів CD<sup>20</sup> (ритуксимаб).

- у випадку гемолітичної кризи та важкої анемії проводять трансфузії відмитих еритроцитів, підібраних за пробою Кумбса;

- при тривалому гемолізі призначають фолієву кислоту 3-5 мг на добу.

Прогнозувати перебіг гемолітичного процесу неможливо. Захворювання може виявитися єдиним епізодом гемолізу або набути хронічного перебігу.

### ***Стоматологічні аспекти гемолітичних анемії.***

Гемосидерин може відкладатися у внутрішніх органах (гемосидероз), в тому числі і твердих тканинах зубів. Хворі пред'являють скарги на:

- гнильний запах з рота,

- кровоточивість ясен.

- При травмуванні ясен в період гемолітичного кризу виникає спонтанна кровоточивість, а при наявності часто травмуючого чинника з'являються довгостроково незагоювані виразки, вкриті некротичним нальотом.

- Частим симптомом захворювання є гінгівіт,

- характерним симптомом є жовтяничність слизових оболонок.

- Часто виявляють розвиток глосситу. У міру розвитку захворювання сосочки язика посилено злущуються, він стає гладким, чутливим при прийомі їжі. З'являється спотворення смаку, відчуття печіння, гіркоти, поколювання. Іноді спостерігають «волосатий язик» за рахунок гіперплазії ниткоподібних сосочків і порушення слущивання ороговілих клітин епітелію.
- Характерний симптом захворювання - колір зубів від злегка жовтуватого до сіро-брудного. Збільшується частота ураження зубів карієсом.
- Призначення гормонотерапії на тривалий час може призвести до активації факультативної мікрофлори та грибків

*При призначенні лікування слід зважати на зазначені чинники:*

- уникати призначення НПЗП, які можуть посилювати кровоточивість;
- не забувати про антибіотикотерапію при травматичних маніпуляціях;
- рекомендувати ощадний систематичний догляд за ротовою порожниною, з використанням антисептиків;
- слідкувати за фармакокінетикою призначуваних препаратів та їх взаємодіями із базисною терапією хворого.

### **Стоматологічні аспекти окремих специфічних форм гемолітичних анемій.**

**Серпоподібноклітинна анемія (дрепаноцитоз)** - спадкова гемоглобінопатія, при якій відбувається порушення утворення гемоглобіну з набуттям ним патологічної форми –S. Еритроцити з S-гемоглобіном під мікроскопом мають характерну серпоподібну форму. Вони характеризуються зниженою стійкістю і кисень-транспортуючою здатністю, тому у хворих з дрепаноцитозом відбувається посилене руйнування еритроцитів в селезінці, вкорочений термін їх існування, підвищений гемоліз і часто наявні ознаки хронічної гіпоксії.

Серпоподібноклітинна анемія успадковується по аутосомно-рецесивному типу. Вона поширена в регіонах світу, ендемічних по малярії, і хворі нею мають підвищену вроджену стійкість до зараження малярійним плазмодієм. Це пояснює високу частоту цього шкідливого алеля в африканських популяціях.

**Прояви у ротовій порожнині** у пацієнтів з гострим дрепаноцитозом включають "сходинковий" малюнок трабекул (70%), гіпомінералізацію емалі (24%), кальцифіковані канали (5%), збільшення прикусу – гнатопатія (30–80%) і збільшення надзубних виступів (56%).

Пацієнтам властива блідість слизової оболонки рота. В літературі описано ураження максилло-фаціального скелета з утвореннями, що нагадують кісткові інфаркти у басейнах великих судин або в апікальній області зубів. Такі утворення, поєднані з болем у обличчі або змінами чутливості в розподілі нижньої альвеолярної нервової гілки під



Гнатопатія у хворого на дрепаноцитоз

час гемолітичного кризу і при відсутності патології зубів, слід вважати можливими вазооклюзивними ураженнями.

Переривання кровопостачання може призвести до анестезії нижньої альвеолярної нервової гілки та пульпарного некрозу здорових премолярів і молярів. Місцезнаходження та розміри інфарктованої області оцінюють за допомогою радіонуклідного сканування нижньої щелепи.

Довгострокова профілактика пеніциліном у пацієнтів з гострою серпоподібноклітинною анемією, ймовірно, запобігає захворюванню на *Streptococcus mutans* і значно знижує рівень карієсу на час прийому ліків. Гостра серпоподібноклітинна анемія не пов'язана з підвищеним рівнем гінгівіту чи пародонтиту.

### ***Особливості стоматологічної тактики.***

Потреба у профілактичному призначенні антибіотиків при маніпуляціях у ротовій порожнині є предметом дискусій фахівців. Принаймні 50% педіатрів-стоматологів і гематологів, які відповідали на опитування, рекомендували прийом антибіотиків у дітей із гострою серпоподібноклітинною анемією у наступних клінічних випадках: видалення зубів, лікування під загальною анестезією та після видалення селезінки.

Найчастіше радять амоксицилін. Інші особливості ведення таких пацієнтів включають підтримання доброї гігієни порожнини рота, регулярний догляд під час періодів без криз, агресивне лікування інфекцій у порожнині рота, уникнення вживання аспірину, обережність з застосуванням препаратів, які здатні поглиблювати гіпоксію та пригнічувати тканинне дихання. та уникнення тривалих, стресових візитів до стоматолога.

***Таласемії*** є групою генетичних розладів синтезу гемоглобіну, що характеризується порушенням виробництва ланцюгів гемоглобіну альфа ( $\alpha$ ) або бета ( $\beta$ ).  $\beta$ -таласемія є однією з найпоширеніших гемоглобінопатій.

Прояви у ротовій порожнині, радіографічні особливості щелеп та зубів у людей з таласемією включають:

- змінену зовнішність коренів – коротких, у формі шипа; тауродонтію, розріджену щільну пластинку, збільшені кісткові простори, маленькі верхні синуси, відсутність нижнього альвеолярного каналу та тонкий кортекс нижньої щелепи.
- Краніофасціальні деформації включають коротку щелепу, зменшену висоту задньої частини обличчя, збільшені передні пропорції обличчя.
- Типовими є зміни морфології зубної арки: з вузьким верхом та меншими ширинами різців. Можливий сповільнений розвиток і прорізування зубів.
- Таласемія не пов'язана з підвищеними рівнями гінгівіту або пародонтиту, але пов'язана з вищою частотою розвитку карієсу.

### ***- Контрольні питання:***

1. Гіпо-, апластичні та гемолітичні анемії. Визначення, етіологія, патогенез
2. Клінічні прояви апластичних, гемолітичних анемії.
3. Діагностика гіпо- і апластичних, гемолітичних анемії.

4. Принципи лікування гіпо- і апластичних анемії.
5. Основні прояви апластичних і гемолітичних анемії у ротовій порожнині.
6. Особливості стоматологічної тактики за апластичних і гемолітичних анемії.

## **15. ГЕМАТООНКОЛОГІЧНІ ХВОРОБИ. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ. КЛАСИФІКАЦІЯ ВООЗ. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ. РОЛЬ СТОМАТОЛОГА В ДІАГНОСТИЦІ, ЛІКУВАННІ ПРОЯВІВ ТА УСКЛАДНЕНЬ ТЕРАПІЇ ГЕМАТООНКОЛОГІЧНИХ ХВОРОБ**

*Під назвою «гемобластози» об'єднано злоякісні пухлини кровотворної та лімфатичної системи.*

Частота всіх гемобластозів становить приблизно 13 випадків на 100000 населення за рік. Розподіл захворюваності різними формами у різних вікових групах значно відрізняється. Чоловіки хворіють як гострим, так і хронічним лейкозом дещо частіше, ніж жінки. Гострий лімфобластний лейкоз – хвороба переважно дитячого та юнацького віку. Хронічний лімфоцитарний та волосистоклітинний лейкоз реєструється, як правило, у осіб похилого віку.

Клінічна різноманітність дебюту та перебігу лейкозів, серйозність прогнозу для здоров'я та життя хворих зумовлюють необхідність глибокого вивчення проблеми гемобластозів.

**Гемобластози** - загальна назва, що об'єднує лейкози та гематосаркоми.  
**Лейкози** - це група пухлинних захворювань, які розвиваються з кровотворних клітин і первинно уражують кістковий мозок.

**Гематосаркоми** - це пухлини, що розвиваються з кровотворних клітин і характеризуються дифузним чи нодулярним (вогнищевим) типом росту, але не уражують кістковий мозок на початкових стадіях розвитку. На пізніх стадіях може відбуватися лейкемізація процесу.

**Етіологія.** У виникненні гемобластозів певна роль належить спадковості, впливу канцерогенних факторів довкілля, серед яких хімічні, бластомогенні речовини, іонізуюча радіація, віруси, різноманітні мутагени; доведено роль ендогенних хімічних елементів (статеві гормони, жовчні кислоти, продукти метаболізму триптофану).

*Різнманітні мутагенні фактори екзогенного і ендогенного походження.*

- **Спадковість.** Її роль підтверджується частим розвитком лейкозів у людей зі спадковими захворюваннями та спонтанними розривами хромосом (хвороба Дауна, Блума, анемія Фанконі), з нерозходженням статевих хромосом (хвороби Клайнфельтера, Тернера), а також існуванням "лейкозних сімей". Нерідко лейкози розвиваються у пацієнтів зі спадковими дефектами імунітету (атаксія-телеангіектазії, або синдром Луї-Бар, синдром Віскотта-Олдріджа, хвороба Братона).

- **Іонізуюча радіація.** Її роль доводить спостереження за пацієнтами, що захворіли на лейкози і лімфоми через певний час після атомного бомбардування Японії, аварій на АЕС, ядерних випробувань. Описані випадки

захворювань у людей, які отримували радіотерапію, а також у лікарів-радіологів. Відомий цитогенетичний маркер радіаційного ураження - кільцеподібна хромосома. Достовірно встановлено зв'язок між радіаційним ураженням і розвитком гострого та хронічного мієлолейкозу, гострого еритролейкозу і гострого лімфобластного лейкозу у дітей.

• *Хімічні канцерогени.* Їх роль доведена даними експериментів, спостереженнями за пацієнтами, які працювали на шкідливих підприємствах з використанням бензолу, а також за хворими, які одержували цитостатичну терапію з приводу інших онкологічних захворювань. Використання таких цитостатичних препаратів, як мелфалан, азатіоприн, лейкеран, міелосан, антибіотика левоміцетину, може призводити до виникнення гострого і хронічного мієлолейкозу, гострого лейкозу, мієломонобластний і еритролейкоз.

• *Віруси.* У розвитку гемобластозів людини доведено участь двох вірусів: вірусу Епштейна-Барра (африканська лімфома Беркітта) і Т-лімфоцитарного вірусу лейкозу людини першого типу (Т-клітинна лімфома та клітинні лейкози). Є експериментальні дані, що вказують пряме канцерогенну дію вірусів на гемопоетичні клітини за допомогою вірусних онкогенів. Однак, у більшості ситуацій впровадження вірусів в клітину викликає лише іморталізації (безсмертя) останньої, на тлі якої виникають додаткові перебудови генома, що ведуть до злоякісної трансформації (багатоступінчастий канцерогенез).

**Патогенез.** Результатами досягнень у галузі цитогенетики, визнанням ролі мутагенних факторів у розвитку процесів малігнізації підтверджується клонове походження лейкозів. Внаслідок мутації виникає одна лейкозотрансформована клітина, протягом певного проміжку часу з неї утворюється безліч таких самих клітин - клон лейкозних клітин. При повторюваних мутаціях пухлинні клітини дають розвиток новим клонам, кожен з яких складається з інших, проте подібних до пухлинних клітин. Певну кількість утворених патологічних клітин організм руйнує, зберігаються лише нечутливі до системи імунного нагляду, найбільш незалежні (автономні) клони пухлинних клітин.

*Вся безліч етіологічних чинників, впливаючи на стовбурові та напівстовбурові гемопоетичні клітини, призводить до однакових результатів - злоякісної трансформації.* Дія цих факторів спричинює незворотні структурні зміни у хромосомному апараті клітини, які передаються наступним генераціям клітин (моноклонова теорія). Найбільш характерні та постійні порушення в хромосомному апараті клітин виявлені при хронічному мієлолейкозі у вигляді аномалії 22-ї пари хромосом, яку було відкрито і вперше описано у Філадельфії. Філадельфійську хромосому, або Ph-хромосому, виявляють у 80-90% хворих на хронічний мієлолейкоз.

Онкогени звичайно вбудовуються в розриви хромосом. Так, при В-лімфоцитарних лімфомах і лейкозах відбуваються розриви в хромосомі 14 в локусі 32q, де локалізуються гени важких ланцюгів імуноглобулінів. При Т-лімфоцитарних лейкозах і лімфомах - в локусі 11q гена  $\alpha$ -ланцюгів рецепторів Т-лімфоцитів. Наприклад, при лімфомі Беркітта відбувається реципрокна



транслокація між хромосомами 8 і 14q32. Клітинний онкоген c-myc з хромосоми 8 переміщається на хромосому 14 і потрапляє в зону дії генів, що регулюють синтез важких ланцюгів імуноглобулінів. Описані зміни поєднуються також з точковою мутацією N-ras. Наразі ідентифіковано десятки мутацій, малих хромосомних аберацій, асоційованих з лейкозами.

Доброякісні пухлини є моноклоновими, до них належать подібні клітини одного клону (потомство однієї клітини, яка зазнала мутації). Злоякісні пухлини - багатоклонові. Часто буває, що нові доброякісні пухлини, перетворюючись на поліклонові, стають злоякісними.

*У розвитку лейкозів можна виділити такі етапи:*

- 1) пригнічення нормальних ростків кровотворення;
- 2) неминучий розвиток бластного кризу;
- 3) підвищена мінливість бластів, яка призводить до появи нових клонів бластів, тобто недиференційованих клітин;
- 4) метастазування - поява проліфератів лейкозних клітин поза органами гемопоезу (в шкірі, нирках, оболонках мозку тощо);
- 5) втрата бластними клітинами чутливості до цитостатичних препаратів;
- 6) мієлемія - вихід клітин кісткового мозку у периферичну кров;
- 7) усі лейкози в своєму розвитку минають етапи пухлинної прогресії, але послідовність їх може бути неоднаковою у різних хворих.

Численні роботи з вивчення морфології і клітинної кінетики гемобластозів (у першу чергу лейкозів) показали, що при їхньому розвитку відбувається не тільки малігнізація на рівні стовбурових і напівстовбурових клітин-попередниць, але також розвивається блок диференціювання в пулі пухлинних клітин.

### ***Класифікація гемобластозів***

#### **1. Лейкемії** (гемобластози кістково-мозкового походження):

- а) гострі лейкемії:
  - гострі лімфобластні лейкемії (ГЛЛ);
  - гострі нелімфобластні лейкемії (ГНЛ);
- б) хронічні лейкемії:
  - хронічний мієлоїдний лейкоз;
  - хронічний лімфоїдний лейкоз;
  - ідіопатичний мієлофіброз;
  - справжня поліцитемія (еритремія);
  - парапротейінемічні гемобластози (множинна мієлома, хвороба Вальденстрема тощо).

#### **2. Лімфоми** (гемобластози позакістково-мозкового походження):

- а) лімфома Годжкіна (лімфогранулематоз);
- б) негоджкінські злоякісні лімфоми.

**Гістологічна класифікація за ВООЗ** включає >60 підтипів:

- 1) В- або Т-клітинна лімфобластна лімфома
- 2) новоутворення зі зрілих В-клітин:

- а) лімфоми з малих В-клітин: хронічна лімфоцитарна лімфома з малих лімфоцитів, лімфоми з клітин маргінальної зони, фолікулярна лімфома, лімфоплазмоцитарна лімфома, лімфома з клітин мантійної зони;
- б) лімфоми з великих та середніх В-клітин: В-великоклітинна дифузна лімфома та її варіанти, В-клітинні лімфоми з високим ступенем злоякісності, лімфома Беркітта;
- 3) новоутворення зі зрілих Т- та НК-клітин: периферична Т-клітинна лімфома без додаткових характеристик, лейкоз із великих гранулярних лімфоцитів, грибовидний мікоз та ін.

### **Контрольні питання:**

1. Сучасні погляди на етіологію та патогенез гематоонкологічних захворювань (онко- та протоонкогени).
2. Поняття про пухлинну трансформацію, дисемінацію та прогресію.
3. Класифікація гемобластозів.

## **16. ГОСТРІ ТА ХРОНІЧНІ МІЄЛОЇДНІ, ЛІМФОЇДНІ ЛЕЙКЕМІЇ ТА ЛІМФОМИ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ. ПЕРЕБІГ. ОСНОВНІ СИНДРОМИ. ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ. ПАТОГНОМОНІЧНІ СИМПТОМИ В РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ**

### ***Лейкози поділяють на гострі та хронічні.***

- До **гострих лейкозів** належать захворювання, морфологічний субстрат яких являють собою бластні клітини.

**Класифікація** гострих лейкозів ґрунтується на особливостях морфологічних, цитохімічних та імунофенотипових ознак бластних клітин. У 1976 р. гематологами Франції, США, Великої Британії з урахуванням морфологічних ознак була розроблена FAB-класифікація.

За FAB-класифікацією гострі лейкози поділяються на дві великі групи: **гострі лімфобластні лейкемії** та **гострі мієлобластні лейкемії**, всередині яких виділяють варіанти за цитохімічними та імунофенотиповими ознаками.

### **Класифікація FAB – франко-американсько-британська**

- гостра мієлоїдна лейкемія з різними ознаками диференціювання – від недиференційованої M0 до зрілої M2; промієлоцитарна лейкемія – M3; гостра мієломоноцитарна лейкемія – M4; гостра моноцитарна лейкемія – M5; гостра еритробластна лейкемія – M6; гостра мегакаріобластна лейкемія – M7

**Наразі в Україні прийнята наступна класифікація ГМЛ (схвалено настановою 2023 р.):**

- ГМЛ з генетичними аномаліями, що повторюються (зазначається аномалія)
- ГМЛ з визначеними категоріями
  - ГМЛ з мутацією TP53
  - ГМЛ з мутаціями генів, пов'язаними з мієлодисплазією
  - ГМЛ з цитогенетичними аномаліями, пов'язаними з мієлодисплазією
  - ГМЛ без додаткових уточнень
- мієлоїдна саркома;

- мієлоїдні проліферації, пов'язані з синдромом Дауна;
- бластна пухлина з плазмоцитних дендроїдних клітин;
- гострі лейкози неясного походження;

## 2. ГОСТРА ЛІМФОБЛАСТНА ЛЕЙКЕМІЯ (ГЛЛ)

- **L<sub>1</sub>** – з малими розмірами бластів (частіше у дітей)
- **L<sub>2</sub>** – з великими розмірами бластів (частіше у дорослих)
- **L<sub>3</sub>** – з бластними клітинами типу клітин при лімфомі Беркіта

### Імунологічна класифікація ГЛЛ:

Згідно з класифікацією ВООЗ з 2016 р. В-клітинні ГЛЛ/ЛБЛ поділяють на форми з характерними генетичними та молекулярними порушеннями, решта форм отримала робочу назву «В-клітинні ГЛЛ/ЛБЛ невизначеного типу».

Імунофенотипова класифікація має основне практичне значення:

- 1) В-клітинний ГЛЛ (CD19+, CD22+, CD79a+) — про-В (пре-пре-В), common (CD10+, найчастіший), пре-В;
- 2) Т-клітинний ГЛЛ (суCD3+, CD7+) — про-Т і пре-Т (CD4–, CD8–), кортикальний (тимусовий; CD1a+, CD4+, CD8+, відносно кращий прогноз), зі зрілих Т-клітин (sCD3+, CD4+ або CD8+).

## 3. ГОСТРІ ЛЕЙКЕМІЇ НЕВИЗНАЧЕНОГО ПОХОДЖЕННЯ

- Гострий недиференційований лейкоз
- Гострий лейкоз зі змішаним фенотипом з t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
- Гострий лейкоз зі змішаним фенотипом з t(v;11q23); KMT2A (MLL) перебудований (ГЛЗФ з KMT2A)
- Гострий лейкоз зі змішаним фенотипом - В/мієлоїдний (В/М МРАЛ)
- Гострий лейкоз зі змішаним фенотипом - Т/мієлоїдний (Т/М ГЛЗФ)
- Гострий лейкоз зі змішаним фенотипом, В-мієлоїдний клітинний/ Т-клітинний — рідкісні типи
- Інші лейкози невизначеного походження

### Стадії перебігу патологічного процесу

1. *Початкова стадія* має прихований та компенсований перебіг, без чіткої клініко-гематологічної картини.

2. *Розгорнута стадія* характеризується значним пригніченням нормального кровотворення, високим вмістом бластних клітин у кістковому мозку.

3. *Повна ремісія* характеризується вмістом бластних клітин у кістковому мозку, меншим 5%, або загальною кількістю лімфоїдних елементів, меншою 30%. Показники периферичної крові близькі або нормальні протягом не менше одного місяця. Екстрамедулярних лейкомічних інфільтратів не існує.

4. *Одужання* - повна ремісія без будь-яких подій протягом 5 років (безрецидивне 5-річне виживання).

5. *Рецидив* — повернення захворювання до показників 1 стадії внаслідок активації залишкового лейкомічного пула. У кістковому мозку — бластоз, у периферичній крові — частіше цитопенія.

6. *Термінальна стадія* — повне виснаження нормального кровотворення та резистентність пухлини до цитостатичної терапії.

**Клінічні прояви.** У перебігу гострої лейкемії розрізняють *три стадії*:

1. Початкова (як правило, діагностується ретроспективно).
2. Стадія розгорнутих клінічних проявів.
3. Термінальна стадія.

Варіанти початкової стадії :

• *Гострий початок* захворювання спостерігається у половини хворих і характеризується високою  $t$  тіла, інтоксикацією, загальною слабкістю, болями в суглобах, болями в животі, болями при ковтанні. Початок захворювання може трактуватися, як грип, ангіна, ревматизм, ГРЗ, гострий апендицит. Інколи хворих помилково госпіталізують у інфекційне відділення.

• *Початок з виразними клінічними проявами* спостерігаються у 10% і характеризується профузними кровотечами (носові, шлунково-кишкові та ін.).

• *Повільний початок* – проявляється загальною слабкістю, втомлюваністю, нездужанням, незначними геморагіями у вигляді синячків та незначним збільшенням лімфатичних вузлів.

• *Латентний варіант перебігу* спостерігається у 5 % пацієнтів, захворювання виявляється випадково (при дослідженні периферичної крові під час профілактичних оглядів).

#### **Основні клінічні синдроми гострої лейкемії:**

1. гіперпластичний;
2. геморагічний;
3. анемічний;
4. інтоксикаційний;
5. синдром інфекційних ускладнень.

Основними проявами *гіперпластичного синдрому* є:

- помірне та безболісне збільшення лімфатичних вузлів;
- гепатомегалія;
- спленомегалія;
- біль у трубчастих кістках (осалгії);
- гіперплазія та інфільтрація ясен - інколи бувають настільки значними, що коронки зубів майже повністю закриваються пухким валом, який кровоточить. Часто гіперплазія поєднується з виразково-некротичними змінами ясен. На самому початку захворювання у більшості випадків «набухання» ясен більш виражено на внутрішній (язичній і піднебінній) поверхнях, ніж на вестибулярній. Сосочки ясен, поступово збільшуючись, закривають коронки зубів, іноді рясно кровоточать. Зуби нерідко розхитуються за рахунок лейкозної інфільтрації ясен і деструкції альвеолярної кістки. У таких випадках хворі можуть скаржитися на самовільні болі в інтактних зубах або в щелепах, що



Лейкемоїдна гіперплазія тканини ясен за гострого лейкозу

посилюються при накусванні. Болі можуть бути обумовлені утворенням лейкомічних інфільтратів в кістках щелеп, періодонті. Ці порушення найбільш виражені в зубах з несформованими корінням, і в термінальних ділянках пульпи, причому зміни зачіпають більше всього недиференційовані фібробласти. Одонтобласти таких порушень не мають.

- лейкоміди (лейкемічна інфільтрація шкіри у вигляді червонувато-синіх, світло-коричневих або кольору шкіри утворень, що можуть виступати над поверхнею або бути на рівні шкіри). У термінальній стадії або при рецидиві може спостерігатися лейкомічна інфільтрація легенів (лейкемічний пульмоніт), мозкових оболонок (нейролейкемія), яєчок, кавернозних тіл статевого прутня (пріапізм).

**Геморагічний та анемічний синдроми** розвиваються внаслідок лейкомічної гіперплазії та інфільтрації кісткового мозку злоякісними клітинами, які витісняють нормальні паростки кровотворення (спричиняють редукцію еритроїдного та мегакаріоцитарного паростків).

**Геморагічний синдром** проявляється синячковим (петехіально-плямистим) типом кровоточивості (рис. 41). Характерні крововиливи в шкіру, помірні або профузні носові, маткові кровотечі, кровоточивість ясен та геморагії на слизових оболонках рота, склер. Найтяжчим ускладненням є крововилив у речовину головного мозку.

**Анемічний синдром** внаслідок витіснення з кісткового мозку еритроцитарно-мегакаріоцитарного ростків пухлинними штамами зумовлює такі прояви, як блідість шкіри та слизових оболонок, тахікардія, запаморочення, шум у голові і вухах, серцебиття, болі в ділянці серця, задишка при фізичному навантаженні – симптоми, які характерні для анемії

Для **інтоксикаційного синдрому** характерні підвищення температури тіла, слабкість, пітливість, відсутність апетиту тощо. Зумовлений розпадом пухлинних клітин і, відповідно, накопиченням ендотоксинів.

Внаслідок зменшення кількості нормальних лейкоцитів у хворих на ГЛ розвивається **синдром інфекційних ускладнень**. Інфекційні ускладнення спостерігаються у 80-85% хворих і можуть бути спровоковані бактеріальними, вірусними і грибовими чинниками. Як правило, розвиваються важкі пневмонії, які дуже часто призводять до смерті хворих.

**Гострий мієлобластний лейкоз** - захворювання, при якому субстрат пухлини складається з мієлобластів.

Лейкоз розвивається внаслідок послідовного набуття *соматичних мутацій у гемопоетичних стовбурових клітинах і клітинах-попередників*, що мають здатність до самооновлення і репродукції непластичного клону.

При перебігу хвороби відбувається витіснення всіх ростків нормального кровотворення, виникають мієлемія (багато мієлоцитів у крові), метастазування, мінливість бластів, що призводить до поліклоновості захворювання, - стану, коли лікування стає неефективним. Гострий мієлобластний лейкоз розвивається в осіб будь-якого віку.

В більшості випадків діагноз гострого мієлобластного лейкозу визначають в **розгорнутій стадії** хвороби. **В ній розрізняють синдроми:**

- 1) анемічний,
- 2) геморагічний,
- 3) інфекційні та виразково-некротичні ускладнення,
- 4) пухлинної проліферації,
- 5) пухлинної інтоксикації, позакістковомозкові локалізації.

**Гострий мієлобластний лейкоз** спочатку може розвиватися гостро, за типом інфекційного захворювання. Хворі скаржаться на загальну слабкість, стомлюваність, біль у кістках або животі. У них спостерігаються блідість шкіри, явища геморагічного синдрому. В крові частини хворих можна виявити ознаки цитопенічного синдрому, що супроводжується гарячкою та появою некротичних змін у глотці. Гострий лейкоз може починатися з картини виразково-некротичної ангіни, стоматиту, нерідко комбінується з гострим чи підгострим гінгівітом. Гіпертрофічний гінгівіт може бути особливістю деяких форм гострого лейкозу. При переважанні геморагічного синдрому наявними є кровоточивість ясен, геморагії на слизовій ротової порожнини.

Нерідко спостерігається лейкемічна інфільтрація пародонта, що перебігає з некрозом, - це є джерелом вторинної оральної інфекції з різноманітними місцевими (рис. 42,43) та загальними септичними ускладненнями. Іноді першим проявом хвороби може бути розвиток періоститу після екстракції зуба. В шкірі можуть виникати екстремедулярні розростання бластів, які мають вигляд множинних пухлин зі щільною та м'якою консистенціями. Лейкозні інфільтрати в підшкірній клітковині утворюють щільні, спаяні зі шкірою вузли.

**Геморагічний синдром** проявляється крововиливами в шкіру (петехіальні висипи), слизові оболонки. Печінка, селезінка, лімфатичні вузли збільшені. Відмічаються зміни в кістках. Тіла хребців значно сплюснені. Доволі часто виникають крововиливи у сітківку, що призводить до втрати зору. Можливі лейкозні інфільтрати та крововиливи в тканини мозку, а у 25 % хворих, переважно у дітей, розвивається лейкозний менінгіт.

#### **Діагностика.**

1. *Загальний аналіз крові.* (рис. 44). На початку захворювання - лейкоцитоз або лейкопенія з поодинокими бластами, помірно виражена анемія. Для лейкемічних мієлобластів характерними є помірні розміри, великі круглі ядра з ніжкосітчастою структурою хроматину. В ядрі містяться 3-4 нуклеоли. Цитоплазма вузька, блакитного кольору, з наявністю ніжної азурофільної зернистості.

2. Імунофенотипування методом багатопараметричної проточної цитофлуориметрії (БПЦ) шляхом визначення поверхневих клітинних та внутрішньоклітинних маркерів.

3. Традиційний цитогенетичний аналіз є обов'язковим для оцінки ГМЛ. Якщо традиційний цитогенетичний аналіз не дає результатів, флуоресцентна гібридизація є альтернативою для виявлення специфічних генетичних і хромосомних аномалій.

4. *Цитохімічно* визначається позитивна реакція на **пероксидазу, ліпіди з суданом чорним, кислу фосфатазу, на глікоген.** (метод в цілому дещо застарілий, але в Україні все ще подекуди застосовується). У розгорнутій стадії

виявляється характерна ознака гострого лейкозу - лейкемічне зянення, коли в периферичній крові переважають пухлинні мієлобласти та зрілі сегментоядерні клітини. Незрілі гранулоцити - промієлоцити, мієлоцити, метамієлоцити, як правило, відсутні. Кількість еритроцитів зменшується до 2,0-1,0 Т/л, тромбоцитопенія - до 20 Г/л і менше. ШОЕ різко збільшена.

5. Велике значення для діагностики має *пункція грудини* або *трепан-біопсія*. В мієлограмі виявляють значне підвищення вмісту мієлобластів (від 20 % до тотального бластозу) і пригнічення інших ростків кровотворення (рис. 45).

**Лікування.** Вибір лікування даної хвороби визначається морфологічними, імунофенотипічними, цитогенетичними та молекулярно-генетичними особливостями пухлинного клону бластних клітин, віком та загальним станом пацієнта, а також додатковими даними, які характеризують певні властивості пухлини та організму пацієнта.

Метою лікування є контроль і, за можливості, ерадикація захворювання. Цей результат досягається в ідеалі шляхом індукції повної ремісії за допомогою початкової терапії з подальшою консолідацією та/або підтримуючою терапією для поглиблення ремісії та максимізації тривалості відповіді.

За наявності гіперлейкоцитозу рекомендується негайна циторедукція. Якщо пацієнт не може переносити активний інтенсивний або неінтенсивний варіант лікування, метою терапії є оптимізація якості життя та зниження частоти ускладнень, пов'язаних з цитопенією, за допомогою трансфузійних та інших заходів симптоматичної терапії.

Слід зазначити, що сучасна онкогематологія – це наука, яка розвивається вкрай швидко. Схеми лікування оновлюються регулярно, і у світі проводиться активний пошук нових, менш токсичних, високоефективних засобів, що селективно впливають на пухлини з певним гено-та фенотипом.

Перша фаза лікування – *індукційна*. Основою інтенсивної хіміотерапії залишаються *цитостатики* - антрацикліни та цитарабін, та схеми цитарабіну на основі мітоксантрону.

Друга фаза лікування – *консолідаційна*. в ідеалі консолідаційна терапія проводиться із застосуванням схем, які включають проміжні дози цитарабіну, і включає його послідовне введення в 1-3-й дні.

Третя фаза – так звана *підтримуюча* терапія. Це тривалий, але обмежений у часі курс лікування, як правило, менш токсичний, що призначається після досягнення ПР з метою зниження ризику рецидиву.

Гемтузумабу озогаміцин - це гуманізований IgG<sub>4</sub>, антитіло до антигену CD33, хімічно зв'язане з цитотоксичним компонентом на основі каліхеаміцин. CPX-351 є ліпосомальним лікарським засобом з двома діючими речовинами, який включає цитарабін/даунорубіцин у фіксованому молярному співвідношенні.

Алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин. ГМЛ є найбільш частим показанням до алогенної ТГСК. Досягнення, що дозволяють використовувати частково сумісних неродинних донорів, пуповинну кров та гапло-ідентичних членів сім'ї, означають, що можливо знайти алогенного донора для більшості пацієнтів, які цього потребують.

При сучасному цитостатичному лікуванні майже у половині випадків гострий мієлобластоз після першої атаки дає повну ремісію (у пункті кісткового мозку кількість пухлинних клітин не перевищує 5 %). В цей час зникають усі клінічні прояви хвороби. Картина крові є близькою до норми. Можна спостерігати невелику лейкопенію та тромбоцитопенію.

Недостатня ефективність лікування може стати причиною часткової ремісії, під час якої поліпшується загальний стан хворого, зникають або зменшуються клінічні прояви хвороби. У крові знижується кількість пухлинних клітин, втім, у пункті, взятому з грудини, зберігається підвищений процент мієлобластів. Після ремісії неминуче настає рецидив. Клінічна картина рецидиву може бути різною. У деяких хворих наростає лейкоцитоз і виникають бластні клітини в периферичній крові, в інших при доброму самопочутті в пункті з грудини виявляється великий процент пухлинних клітин, іноді утворюються позакісткові лейкозні інфільтрати в різних органах.

При гострому мієлобластному лейкозі перший рецидив хвороби, як правило, переходить у кінцеву стадію, яка характеризується різким пригніченням усіх ростків кровотворення та неефективністю застосовуваного цитостатичного лікування. Смерть настає від інфекційних ускладнень, спричинених цитостатичним агранулоцитозом, від порушення функції органів, у яких наявний виражений саркомний ріст, та інших причин.

**Гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ)** – новоутворення, які походять з клітин-прекурсорів (лімфобластів) В- або Т-лімфоцитарного ряду, що в основному знаходяться в кістковому мозку і крові (гострі лімфобластні лейкози з лімфоцитарного ряду В або Т [В- або Т-клітинний ГЛЛ]) або (рідше) в лімфовузлах та екстранодальних тканинах (лімфобластні лімфоми лімфоцитарного ряду В або Т). ГЛЛ частіше (до 80% випадків) виникає у дітей, характеризується можливими тривалими та частими ремісіями з подальшим видужанням.

Середня тривалість життя при лімфобластозі більша, ніж при інших формах гострого лейкозу. В осіб 20-25 років і старше гострий лімфобластний лейкоз за клінічними проявами мало відрізняється від гострого мієлобластного. Особливо характерною є периферійна лімфаденопатія (рис. 46). Частіше збільшуються вузли в надключичних і підщелепних ділянках. Вони щільні, неболючі. При збільшенні медіастинальних лімфовузлів виникають кашель, задишка; при зростанні мезентеральних лімфовузлів - біль у животі. Селезінка печінка помірно збільшені. Лейкемічна інфільтрація може виникати в ЦНС, яєчках, молочних залозах. Найбільш небезпечною є лейкемічна інфільтрація мозку та мозкових оболонок - *нейролейкемія* - з розвитком відповідної неврологічної симптоматики.

У периферійній крові та кістковому мозку при гострому лімфобластозі переважають лімфобласти (рис. 47) - клітини помірних розмірів, округлої форми, їх цитоплазма вузька, базофільна, велике компактне ядро. Ядерця є не в усіх клітинах. Цитохімічно в лімфобластах виявляється багато глікогену.



При наявності симптоматики ураження центральної нервової системи для діагностики нейролейкемії виконують *спинномозкову (люмбальну) пункцію*.

При лімфобластозі в період виразних проявів хвороби настає пригнічення нормальних ростків кровотворення, у зв'язку з чим прогресує анемія, яскравіше проявляється геморагічний діатез і виникають інфекційні ускладнення.

Ремісія відбувається під впливом комплексного цитостатичного лікування. Рецидиви бувають місцевими і кістковомозковими. Кожен новий рецидив має більш злоякісний перебіг, ніж попередній, і важче піддається лікуванню, хоча навіть при ньому можна досягти повної ремісії. З часом повні ремісії змінюються на часткові та нетривалі.

**Діагностика здійснюється тими ж методами, що і для ГМЛ** Цитогенетичні і молекулярно-генетичні методи є особливо важливими, тому о вони дозволяють визначити рязь хромосомних аномалій та точкових мутацій, які є прямими предикторами для формування прогнозу.

**Гострий недиференційований лейкоз** - Група гострих лейкозів, які мають ознаки, як гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ), так і гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ) називають лейкозами подвійного або невизначеного походження.

Він розвивається з кровотворних клітин - попередниць другого або третього класу кровотворення. Субстратом пухлини є пухлинні клітини, які не піддаються диференціації, не мають цитохімічних ознак належності до того чи іншого ростка кровотворення. Ця рідкісна форма гострого лейкозу характеризується тяжким, швидко прогресуючим перебігом. При дослідженні кісткового мозку виявляють тотальну чи субтотальну інфільтрацію пухлинними клітинами. Нормальні ростки кровотворення пригнічені, різковираженим є поліморфізм пухлинних клітин.

**Стернальна пункція** з аналізом пунктату кісткового мозку (мієлограмою) є обов'язковим етапом діагностики гострої лейкемії як первинного ураження кісткового мозку. Цей етап діагностики є етапом верифікації діагнозу – відповіді на питання чи є у пацієнта гостра лейкемія. В мієлограмі при гострій лейкемії спостерігається бластна проліферація: кількість бластів в кістковому мозку складає 20% і більше (аж до 99%). Одночасно відмічаються морфологічні порушення в структурі бластів. В нормі в кістковому мозку бласти складають не більше 5%. При виявленні 5-20% бластів ставлять діагноз мієлодиспластичного синдрому. Крім бластної інфільтрації, при гострій лейкемії паралельно спостерігають редукцію еритроїдного, гранулоцитарного та мегакаріоцитарного паростків кровотворення.

**Диференційна діагностика гострих лейкемій.** Довівши, що у пацієнта є гостра лейкемія, маємо відповісти на питання: *Яка гостра лейкемія у пацієнта – мієлоїдна чи лімфоїдна і який підтип лейкемії?*

Морфологічно бласти при гострій мієлоїдній і лімфоїдній лейкеміях відрізняються у більшості випадків, але чітко визначити їх приналежність можливо лише *цитохімічними, імуногістохімічними та цитогенетичними методами* діагностики. Метод полягає у фарбуванні бластних клітин кісткового

мозку або периферійної крові специфічними реактивами і таким чином – виявленні різниці в ензимо-хімічній структурі лімфо- і мієлобластів.

Для цього використовують фарбування на мієлопероксидазу, судан чорний, виявлення ліпідів PAS-реакцією, виявлення  $\alpha$ -нафтилацетат-естерази. Але інколи виникає утруднення при верифікації підтипу гострої лейкемії, особливо коли бласти неактивні в цитохімічному відношенні.

Тому, на сучасному етапі, досліджують бласти *імунофенотипуванням*, що дозволяє верифікувати субтип гострої лейкемії у 98%, навіть при незначній кількості бластів. Цей метод високоспецифічний, але не до кінця розроблені моноклональні антитіла для всіх типів рецепторів при гострій лейкемії (моноцитарного, еритробластного ряду).

Слід згадати про метод, на якому базується сучасна класифікація гострих лейкемій – *цитогенетичний*. Поки він доступний лише у великих гематологічних центрах, але є перспективним і більш прогностично значимий.

### ***Лікування хворих на гострі лімфобластні лейкози.***

1. Лікування поділяється на етапи:

а) індукція ремісії;

б) консолідація ремісії;

в) підтримуюча терапія в ремісії та профілактика нейролейкемії, якщо йдеться про гострий лімфобластний лейкоз дітей.

Для лікування хворих з гострими лейкозами застосовують комбінації курсів *цитостатичних засобів та кортикостероїдних гормонів*. Цитостатичну терапію продовжують у період ремісії та протягом усієї ремісії аж до видужання.

Основним завданням при лікуванні хворих з лімфобластним лейкозом є намагання отримати тривалу безперервну ремісію. Для індукції ремісії лімфопоезу найбільш часто застосовують такі комбінації: вінкрисдин + преднізолон; вінкрисдин + преднізолон + дауноміцин; вінкрисдин + аметоптерин (метотрексат) + 6-меркаптопурин + преднізолон (ВАМП-терапія). Тривалість індукції ремісії - 4-6 тиж. Наявність ремісії обов'язково слід підтверджувати дослідженням кісткового мозку. Відразу з настанням ремісії розпочинають підтримуючу терапію із застосуванням 6-меркаптопурину, метотрексату, циклофосфану, яка триває протягом 3 років. Контрольні дослідження кісткового мозку проводять не рідше, ніж 1 раз/міс протягом першого року ремісії, та 1 раз упродовж 3 міс після року ремісії.

При нелімфобластних лейкозах основним завданням при лікуванні є звичайно не саме досягнення ремісії, а стримання лейкемічного процесу з метою продовження життя хворих. Проводити інтенсивну цитостатичну терапію не дозволяє різке пригнічення нормальних ростків кровотворення.

***Комбіноване лікування*** здійснюють за допомогою таких комбінацій: цитозин - арабінозид + дауноміцин; цитозин арабінозид + тіогуанін; цитозин - арсинозид + вінкрисдин + циклофосфан + преднізолон. Курс - 5-6 днів, потім - двотижнева перерва з метою відновлення нормального кровотворення.

При нейролейкемії, позакісткових лейкемічних вогнищах рекомендується проводити локальну променеви терапію загальною дозою 500-2500 рад.

У випадках інфекційних ускладнень застосовують антибіотики. При глибоких нейтропеніях переливання лейкоцитарної маси від здорових донорів. При геморагіях - переливання тромбоцитарної маси, свіжої суцільної крові, амінокапронової кислоти.

У зв'язку з підвищенням розпаду лейкоцитів, особливо на фоні цитостатичної терапії, у хворих можуть спостерігатися підвищення в крові сечової кислоти та розвиток гіперурекемічної нефропатії. У таких випадках призначають проведення лужної терапії, застосовують алопуринол.

### **СТОМАТОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ГОСТРИХ ЛЕЙКОЗІВ**

Проблеми порожнини рота є більш поширеними у пацієнтів з гострим лейкозом, ніж із хронічним.

Їх можна розділити на 3 групи:

1. *первинні* - наслідок інфільтрації структур ротової порожнини – ясен та кісток щелеп - злоякісними клітинами
2. *вторинні* – асоційовані з тромбоцитопенією та гранулоцитопенією, анемією.
3. *третинні* – пов'язані з мієлосупресією, імуносупресивною терапією та її цитотоксичними впливами. Вони умовно поділяються на ранні (виразкування, мукозит – запалення слизових оболонок рота із еритемою, набряком, болем, виразками і кровоточивістю, зниження смаку, лущення шкіри, кандидомікоз, опортуністичні інфекції, ксеростомія, дисфазія, опортуністичні інфекції, тризм) та відстрочені – пізні (ураження судин, атрофія тканин, дисгезія, фіброз, набряки, некрози тканин, втрата зубів, зменшення слиновиділення, карієс, остеорадіонекрози – одне із найсерйозніших ускладнень радіотерапії). Віддалені ускладнення спричиняють дискомфорт для пацієнтів, обмежують їхню звичну активність, якість життя.

**При обстеженні ротової порожнини звертають увагу на ряд проявів гострих лейкозів:**

- мукозит – запалення слизової рота. Мукозит, спочатку еритематозний, зі схильністю прогресування до виразкового стану, зазвичай починається у перші 7-10 днів з початку хіміотерапії і регресує впродовж 2 тижнів після припинення цитотоксичних препаратів. Мукозит виникає у 98% пацієнтів і пов'язаний з значною морбідністю і смертністю. Враження слизової можуть призводити до непомірного болю, порушення функцій порожнини рота, труднощів у говорінні і прийомі їжі, аж до прориву мукозального бар'єру, який є важливою для запобігання системним бактеріальним, вірусним і грибовим інфекціям у нейтропенічного пацієнта.
- наявність петехій, екхімозів, кровотеча з ясен, кровотечі з ясен, петехії та екхімози твердого і м'якого піднебіння, язика та мигдаликів.
- Гінгівальна гіперплазія, що виникає внаслідок інфільтрації клітин лейкоїї, може бути першим симптомом, що сигналізує про наявність

гострого лейкозу. Крім того, у деяких пацієнтів із гострими лейкозами можна спостерігати екстенсивну інфільтрацію лейкомічних пухлин у яснах або слизовій оболонці ротової порожнини. Гістологічно це може супроводжуватися запальним інфільтратом, гіперплазією епітелію та збільшенням кератинізації епітелію.

- патологічна рухливість зубів;
- біль або парестезії в зубах і кістках обличчя;
- наявність захворювань періодонту як фактора ризику розвитку остеонекрозу і бактеріємії.

Оцінюють рентгенівські знімки (панорамні та периапікальні) на наявність остеолітичних вогнищ, динаміку їх розмірів і кількості, та визначають потенційний ризик розвитку остеонекрозу.

Вірусні виразки слизової оболонки, пов'язані з вірусом простого герпесу, у пацієнтів, які отримують онкологічне лікування, можуть мати атипіві клінічні прояви, що призводять до помилкового діагнозу.

### ***Найбільш несприятливими для стоматолога у хворих на гематобластози є:***

1. підвищена кровоточивість
2. підвищений ризик інфікування (за рахунок: переродження ростів лейкопоезу і утворення незрілих, функціонально неефективних клітин; і вторинний, як наслідок хемотерапії.
3. нетиповий перебіг інфекційних ускладнень, тому для призначення адекватного лікування слід проводити детальне бактеріологічне дослідження всіх видів матеріалу з ротової порожнини (біоптати, зіскоби тощо). Найтипівіші ускладнення поділяють на:

- одонтогенні інфекції (пульпарного і періодонтального походження – на фоні нейтропенії часто маніфестують у вигляді орофасіального болю без типових ознак – припухлості чи запалення, і навіть адекватні лікувальні заходи в роті можуть спричинити розвиток ускладнень, тому найчастіше все закінчується призначенням антибіотиків, полосканнями хлоргексидином і кюретажем у поєднанні з екстракцією зуба.

- опортуністичні інфекції: вірусні (герпес-віруси (простого герпесу та рідше – оперізуючого лишая) спричиняють виразкові ураження слизової; лікування включає прерапати групи ацикловіру. *Грибкові*: найчастішою знахідкою є кандидіаз (псевдомембранозна форма; еритематозна; гіперпластична або ангулярний хейліт). У легких випадках для їх лікування застосовують поверхневі форми азолів або ністатин (7-14 діб); у важчих – призначають



Виразена герпетична інфекція тканин ротової порожнини у хворого на лейкоз на фоні хемотерапії

флуконазол або ітраконазол для системного застосування. Якщо виразкові ураження заживають погано – слід підозрювати складніші форми ураження слизових грибком (аспергільози, зигомікози чи гістоплазмоз).

4. високий ризик некрозу кісток щелепи.

5. анемія

6. розвиток вторинних злоякісних станів (високий ризик розвитку пухлин, вкл. множинні і солідні пухлинні хвороби голови та шиї, на фоні лікування);

7. хворим у кріслі стоматолога слід часто змінювати положення тіла, особливо – спина, за рахунок вираженого болю в кістках;

8. 40% хворих із гематобластомами на фоні онкологічного лікування зазнають антинеопластичних ускладнень в ротовій порожнині (мукозит, ксеростомія).

#### ***Особливості стоматологічної тактики.***

Пацієнти, у яких вдалося досягти стійкої ремісії, не мають обмежень щодо проведення стоматологічних маніпуляцій. За прогресуючого перебігу або рецидиву слід обмежити втручання невідкладними заходами чи невідкладною допомогою.

- Стоматологічні маніпуляції слід виконувати перед прийомом хіміотерапевтичних препаратів (останні можуть провокувати кровотечі)
- При появі слідів інфікування тканин ротової порожнини слід призначити антибіотики.
- У випадку застосування пересадки клітин гемопоєзу у будь-якій формі, слід уникати всіх видів зубного лікування упродовж мінімум 3 діб, допоки клітини не приживуться і не почнуть розмноження.
- При інвазивних втручаннях, включаючи екстракцію зубів, слід контролювати рівень тромбоцитів (часто хворі потребують гемотрансфузій або переливання тромбоцитарної маси через схильність до кровотеч).
- тактика при мукозитах є предметом активних досліджень. Паста або таблетки з антибіотиками дають помірну користь у запобіганні мукозиту; гідролітичні ферменти зменшують помірний і важкий мукозит.

#### ***Профілактичні заходи:***

Ретельна гігієна ротової порожнини має вирішальне значення у пацієнтів з нейтропенією.

- Догляд за ротовою порожниною забезпечується частим механічним очищенням і чергуванням промивання розчином бікарбонату натрію з фізіологічним розчином і 0,12% глюконатом хлоргексидину та ністатином. Ці місцеві антимікробні засоби можуть зменшити ризик системної інфекції орального походження. Слід рекомендувати систематично використовувати ополіскувачі (сольово-содовий розчин або антисептики) упродовж дня

- *Місцеві анестетики* (дифенгідрамін, 2% лідокаїн або 0,5–1,0% диклоніновий гідрохлорид) і системні знеболювальні показані при вираженому больовому синдромі. У світі зараз використовуються новий цитопротективний засіб - *паліфермін* (Kerivance, Amgen, Thousand Oaks, США; засіб є фактором стимуляції росту кератиноцитів, що знижує важкість і тривалість мукозиту).

- Слід рекомендувати чистити зуби вранці, надвечір і після кожного прийому їжі. Щітки для цих хворих повинні бути м'якими. Краще замість них використовувати губку, особливо за мукозиту.

- За тиждень до початку хіміотерапії радять навчити пацієнтів користуватися вірно зубною ниткою і впевнитися, що зубна паста містить флуориди.

До групи **хронічних лейкозів** входять пухлини системи крові, основний субстрат яких складається з дозріваючих та зрілих клітин.

До хронічних лейкозів належать:

- хронічний мієлолейкоз,
- хронічний еритромієлоз,
- еритремія,
- хронічний лімфолейкоз,
- волосатоклітинний лейкоз,
- хронічний моноцитарний та мієломоноцитарний лейкоз,
- парапротеїнемічні гемобластози (мієломна хвороба, макроглобулінемія Вальденстрема, хвороба важких ланцюгів).

**Клініка хронічних лейкозів** складається із 4 провідних синдромів:

1. геморагічного,
2. гіперпластичного,
3. анемічного
4. інтоксикаційного.

**ХРОНІЧНИЙ МІЄЛОЛЕЙКОЗ** - це пухлина з клітини-попередниці мієлопоезу, морфологічним субстратом якої є трьохросткова проліферація: поряд з переважаючим надмірним розростанням клітин гранулоцитарного ряду має місце також помірна проліферація еритроцитарного та мегакаріоцитарного ростків.

Серед **етіологічних чинників** найсуттєвішими є фізичні та хімічні мутагени, віруси, вроджені чи набуті дефекти імунного захисту. Проте у більшості випадків (87 %) причиною виникнення лейкозного росту вважається хромосомна патологія (Філадельфійська хромосома). У будь-якому випадку створюються умови "висковзування" одного з мутантів з-під імунного контролю. В результаті, опинившись поза контролем організму, мутована клітина продовжує безконтрольно "розмножуватися", що приводить до швидкого накопичення пухлинної тканини і витіснення здорового кровотворення.

В **протіканні** хронічного мієлолейкозу виділяють початкову, розгорнуту і термінальну стадії.

**Початкова стадія** - це той етап захворювання, коли лише невелика частина клітин гранулоцитарного ростка є пухлинними, а більшість - клітини нормального кровотворення. Як правило, ця стадія ніколи не діагностується, тому що специфічних клінічних симптомів хвороби ще немає.

*Розгорнута стадія* є проявом генералізації пухлинних клітин в кістковому мозку з витісненням здорового ростка кровотворення. Клінічними симптомами хвороби в цій стадії є наростаюча загальна слабкість, швидка втомлюваність, пітливість, схуднення, підвищення температури тіла, кісткові та суглобові болі, значне збільшення селезінки, печінки (рис. 48), які можна об'єднати в синдром пухлинної інтоксикації.

*Термінальна стадія* починається тоді, коли моноклонова пухлина стає поліклоновою. Вона має наступні етапи: 1) хронічна фаза; 2) фаза акселерації; 3) фаза бластної трансформації або фаза бластного кризу. При цьому різко наростає маса пухлинних клітин, які з кожною наступною мутацією все більше втрачають здатність диференціюватися, проявом чого є різке збільшення числа клітин гранулоцитарного ряду різних ступенів дозрівання. Метастазування цих клітин, адаптованих до виживання за межами кровотворної системи, приводить до появи метапластичних вогнищ пухлинного росту в печінці, шкірі, кістках, лімфатичних вузлах і ін., з клінічною симптоматикою порушення функцій цих органів і систем. Найбільш грізним проявом термінальної стадії є **бластний криз** – поява у кістковому мозку бластних форм і витіснення елементів з подальних етапів кровотворення.

Фізикальне обстеження спрямоване на визначення розмірів печінки та селезінки, лімфатичних вузлів, наявності вогнищ екстрamedулярного ураження лейкемічним процесом.

**Діагностика** ХМЛ полягає у підтвердженні наявності злоякісного новоутворення, яке походить із мієлоїдної тканини з t(9;22)(q34;q11), так званою філадельфійською хромосомою, яку визначають за допомогою цитогенетичного дослідження в зразках периферичної крові або кісткового мозку.

Після верифікації діагнозу обов'язковим є визначення фази ХМЛ.

*Лабораторні дослідження:*

- а) Загальний аналіз крові із визначенням рівня лейкоцитів, їх кількості рівня тромбоцитів; еритроцитів, гемоглобіну, ШОЕ.
- б) Біохімічний аналіз крові (лактатдегідрогеназа, загальний білок, креатинін, сечовина, аланінтрансфераза, аспараттрансфераза, глюкоза, лужна фосфатаза, сечова кислота, натрій, кальцій, калій).
- в) Коагулограма.
- г) Обстеження на сифіліс, ВІЛ (за згодою).
- д) Обстеження на гепатит В, С, при позитивних результатах – кількісна ПЛР і консультація інфекціоніста.
- е) Загальний аналіз сечі.
- ж) цитогенетичні дослідження

*Інструментальні дослідження:*

- а) ультразвукове дослідження черевної порожнини (з визначенням розмірів селезінки та печінки) та заочеревинного простору, малого тазу;
- б) електрокардіографія.

*Лікувальна програма* полягає в застосуванні хіміо-, імунотерапії в різних комбінаціях залежно від стану пацієнта, фази лейкемічного процесу, певних властивостей злоякісного клону.

Застосовують:

1. Цитостатичну терапію (монотерапія, полі хіміотерапія. Препарати першої лінії - Іматиніб 400 мг один раз на день або нілотиніб 300 мг двічі на день (додаткова опція серед ІТК); гідроксисечовина ± ІФН- $\alpha$ ; монотерапія ІФН- $\alpha$ ).
2. Променеву терапію.
3. Лейкоцитозферез.
4. Спленектомію.
5. Симптоматичну терапію.
6. Трансплантацію кісткового мозку.

При незначно виражених клініко-гематологічних проявах та задовільному загальному стані хворих рекомендується загальноукріплююча терапія, повноцінне харчування, багате вітамінами, раціональний режим праці та відпочинку, диспансерне спостереження.

В розгорнутій стадії захворювання проводиться цитостатична терапія (моно- або поліхіміотерапія). У якому вигляді її проводити - залежить від прогностичних факторів тривалості життя на момент встановлення діагнозу.

Всі засоби для хіміотерапії лейкозів мають широкий спектр побічних ефектів. Як правило, можливий розвиток диспептичних явищ, неврологічних порушень, шкірних алергічних реакцій, рідко - стоматиту, лейкопенії, тромбоцитопенії.

Диспансерне спостереження включає щомісячний огляд гематолога; загальний аналіз крові, 1 раз в 2-3 роки - стерильну пункцію, 2 рази на рік - біохімічний аналіз крові. Хворим необхідно забезпечувати режим, що виключає фізичне навантаження, інсоляцію, а також слід призначити повноцінну вітамінізовану дієту, санацію вогнищ хронічної інфекції.

**ХРОНІЧНИЙ ЛІМФОЛЕЙКОЗ** - це пухлина лімфатичної тканини з проліферацією та накопиченням пухлинної лімфоцитарної тканини і розвитком імунodefіциту.

Серед **етіологічних** факторів виділяють основні - генетичний та імунodefіциту, властиві для людей похилого віку (2/3 хворих на хронічний лімфолейкоз – старші 60 років). Окрім того, мають значення іонізуюча терапія, хімічні мутагени, віруси. Хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ) є найбільш поширеним типом лейкозів у західних країнах.

Основні **клінічні форми** хронічного лейкозу:

- повільнопрогресуюча («доброякісна»),
- швидкопрогресуюча,
- пухлинна,
- сплено-мегалічна,
- кістково-мозкова,
- Т-клітинний хронічний лімфолейкоз,



- поліморфноцитарна форма.

**Клінічними проявами** хронічного лімфолейкозу є малоспецифічні астеничні *скарги* (гіпергідроз, схуднення, підвищена втомлюваність), до яких часто приєднуються скарги на наслідки лімфопрліферації та інфекційних ускладнень.

При *фізикальному обстеженні* характерні лімфоденопатія (розвивається у певному порядку: «зверху-вниз»: спершу вражаються шийні лімфатичні вузли, далі- надключичні, за ними – аксілярні, лімфовузли середостіння і черевної порожнини, пахові. Характерні спленомегалія, гепатомегалія.

Може розвиватися інфільтрація пухлинними лімфоцитами плеври, шлунково-кишкового тракту (із симуляцією пухлини шлунку, поліпозу кишківника), простати, кісток і суглобів з розвитком бронічного больового синдрому, остеопорозу і остеолізу хребців та кісток тазу, периваскулярні інфільтрації сітківки ока, середнього вуха, вестибулярного апарату, нервової системи (геміплегії, менінгізми, паралічі черепно-мозкових нервів), шкіри (лімфоцитарні пухлинні еритеми, макропапули, екземоподібні плакідки, рідше - специфічні лейкоміди шкіри, еритродермія, прурит).

**Класифікація.** В перебігу хронічного лімфолейкозу виділяють три стадії:

1. *початкову* (незначне збільшення лімфовузлів однієї чи двох груп, лейкоцитоз не більше  $30 - 50 \times 10^9/\text{л}$ , збережена працездатність).
2. *розгорнуту* (наростаючий лейкоцитоз, прогресуюче генералізоване побільшення лімфовузлів, рецидивуючі інфекції, аутоімунні цитопенії).
3. *термінальну* - злоякісна трансформація з виходом лейкозного процесу за межі кровотворної системи.

За Міжнародною системою (1981 р.) хронічний лімфолейкоз має стадії:

- A - процес поширений по 3-х лімфатичних полях;
- B - більше трьох полів (л/вузли всіх генерацій, печінка, селезінка);
- C - процес з цитопенією (анемія, тромбоцитопенія).

*Критерії діагностики хронічного лімфолейкозу.*

- Наявність  $\geq 5 \times 10^9/\text{л}$  моноклональних В-лімфоцитів у периферичній крові. Клональність циркулюючих В-лімфоцитів має бути підтверджена за допомогою проточної цитометрії.

- Лейкемічні клітини, що виявляються в мазку крові, є характерними дрібними лімфоцитами зрілого вигляду з вузьким обідком цитоплазми та щільним ядром, в якому відсутні розрізніювані ядерця та відмічається частково агрегований хроматин. Можуть спостерігатися і більші за розміром, атипові лімфоцити або пролімфоцити, але їхній вміст не повинен перевищувати 55%.

- Клітини ХЛЛ коекспресують поверхневі антигени В-клітин  $CD^{19}$  і  $CD^{20}$ , разом із  $CD^5$ ,  $CD^{23}$ ,  $CD^{43}$  і  $CD^{200}$ . Рівні поверхневого  $CD^{20}$ , поверхневого імуноглобуліну (Ig) і  $CD^{79b}$  є характерно низькими у порівнянні з відповідними рівнями, що відмічаються у нормальних В-клітинах.

*Методи діагностики:*

- *Загальний аналіз крові:* лейкоцитоз з абсолютним лімфоцитозом (до 95%) в крові. Додаткова діагностична ознака - тіні Гумпрехта (напівзруйновані

ядра лейкоцитів із залишками ядерця, які виникли внаслідок легкої деформації лімфоцитарних пухлинних клітин при виготовленні мазка) (рис. 49).

- *стернальна пункція*: Більше 30 % лімфоцитів в пунктаті кісткового мозку.

- дифузна лімфоїдна гіперплазія в *трепанаті кісткового мозку*.

- Радіографічні візуалізаційні обстеження [сканування методом комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ)], як правило, не рекомендуються для асимптомних пацієнтів. Радіографічне візуалізаційне КТ-сканування рекомендується виконувати у симптомних пацієнтів з метою виключення легеневої інфільтрації або плеврального випоту. Як альтернатива можуть розглядатися МРТ, рентгенографія органів грудної клітки або ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, якщо є протипоказання до виконання КТ-сканування або таке сканування недоступне.

Збільшення лімфатичних вузлів та селезінки - необов'язкова ознака хронічного лімфолейкозу, але при втягненні в процес цих органів спостерігається дифузна проліферація лімфоцитів.

*Диференційний діагноз* при підозрі на хронічний лімфолейкоз слід проводити, як правило, з синдромом лімфоаденопатії, маючи на увазі в першу чергу банальні лімфоаденіти, інфекційний мононуклеоз, метастази інших пухлин в лімфатичні вузли та гострим лейкозом на підставі морфологічної подібності лімфоцитів та бластних клітин, особливо в недостатньо якісних мазках. В усіх згаданих ситуаціях основою дифдіагностики є довготривалий перебіг при нормальному самопочутті хворих і збереженій працездатності.

*Принципи лікування:*

Оскільки у більшості випадків ХЛЛ залишається невиліковним захворюванням, цілями терапії є покращення якості та подовження терміну життя.

Лікувальна стратегія включає:

1. Режим хворого.
2. Цитостатична терапія.
3. Лікувальний лімфоцитозферез.
4. Променева терапія.
5. Спленектомія.
6. Глюкокортикостероїдні препарати.
7. Лікування інфекційних ускладнень.

На ранній стадії хронічного лімфолейкозу немає необхідності в лікуванні, оскільки рання цитостатична терапія внаслідок її побічного мутагенного ефекту може прискорити розвиток процесу. Показаний лише ощадний режим, попередження і лікування інфекційних ускладнень.

Показами до медикаментозної терапії є погіршення стану, поява цитопенії (в еритро-, тромбо- чи гранулоцитарному ростках), наростаюче збільшення лімфовузлів, селезінки, поява ознак лейкоемічної інфільтрації інших органів і тканин, наростаючий лейкоцитоз більше  $50 - 100 \times 10^9/\text{л}$ .

Для терапії першої лінії доступні різні стратегії лікування: безперервне лікування інгібіторами тирозинкінази Брутона (ВТКі), такими як ібрутиніб, до виявлення прогресування захворювання або обмежена у часі терапія основними схемами хіміотерапії з антитілами до CD<sup>20</sup> (ритуксимаб). Крім того, Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA) і Європейське агентство лікарських засобів (EMA) нещодавно схвалили застосування комбінації венетоклаксу і обінутузумабу як терапії першої лінії.

На стадії клінічних випробувань – десятки моноклональних антитіл, хіміотерапевтичних засобів та їх комбінацій.

*Диспансерне спостереження* передбачає кожні 2 місяці аналіз крові, режим, що виключає фізичні перевантаження, повноцінне харчування, санацію вогнищ хронічної інфекції, цитостатичну терапію підтримуючими дозами препаратів, якими була досягута ремісія, загальноукріплюючу терапію.

### ***Стоматологічні аспекти хронічних лімфоцитарних лейкозів.***

*Клінічні прояви у ротовій порожнині.*

Однією із скарг, з якою можуть звертатися до стоматолога, є *симптом Мікуліча* – сухість слизових ротової порожнини (і очей) внаслідок лімфоцитарної вніфільтрації слинних залоз.

- Зміни у ротовій порожнині при хронічних лімфоцитарних лейкозах відбуваються відносно рідко і загалом пов'язані з кровотечами, які корелюють з тромбоцитопенією.

- Найбільш поширеними ураженнями на фоні хіміотерапії є ексфоліативний хейліт та інфекції вірусу герпесу та грибків *Candida*.

- мукозит пов'язаний з призначенням алкілювальних засобів, попереднім курсом хіміотерапії та нейтропенією. Використання хіміотерапевтичного засобу метотрексата також часто викликає мукозит.

*Стоматологічна насторога та клінічна тактика.*

ХЛЛ - це відносно повільне хронічне гематологічне злякисне захворювання, прогноз якого часто сумісний з плануванням відносно звичайного стоматологічного лікування. Пацієнти на пізніх стадіях захворювання з важкою тромбоцитопенією (<50,000 клітин/мм<sup>3</sup>) можуть потребувати тромбоцитарних трансфузій перед зубними операціями

***Еритремія (поліцитемія, хвороба Вакеза)*** - гіперплазія клітинних елементів кісткового мозку, особливо еритроцитарного ростка. Еритремія спостерігається у віці 40—60 років, переважно у чоловіків.

***Клінічні ознаки*** еритремії обумовлені збільшенням маси циркулюючих еритроцитів, об'єму циркулюючої крові, в'язкості крові, кількості тромбоцитів, а також сповільненням кровотоку і підвищенням згортання крові. Захворювання розпочинається повільно, непомітно.

Відзначаються підвищена стомлюваність, кровоточивість ясен, кровотечі з носа. Найчастішими скаргами у хворих є: головні болі; запаморочення, безсоння, парестезії і заніміння пальків рук і ніг; шкірний свербіж, особливо після інсоляції чи теплих водних процедур (внаслідок виділення великої

кількості гістаміну та простагландинів тканинними базофілами), порушення зору.

При огляді звертає на себе увагу плетора (ознаки повнокрів'я) - гіперемія обличчя, кон'юктиви очей (рис. 50).

У 40-70% випадків визначають спленомегалію чи гепатомегалію.

*Частими ускладненнями* є мікроциркуляторні розлади з розвитком еритроцитарної (раптові напади вираженого болю пекучого характеру в дистальних відділах кінцівок, що супроводжуються їх вираженим ціанозом), транзиторних порушень церебрального чи коронарного кровообігу, тромбозів артеріальних та венозних судин. Паралельно із тромбогенністю, еритремія характеризується унікальною схильністю до кровоточивості, особливо за малих хірургічних маніпуляцій.

**Діагностика:** картина периферійної крові характеризується значним збільшенням кількості еритроцитів ( $6 - 8 \times 10^{12}/л$ ), вмісту гемоглобіну (160-240 г/л) і різко зменшеною ШОЕ (1-2 мм/год). Можливий нейтрофільний лейкоцитоз та тромбоцитоз, іноді зі збільшенням вмісту базофілів.

**Лікування** проводить лікар-гематолог. Використовують періодичні кровопускання і цитостатичну терапію гідроксисечовиною та альфа-інтерфероном. Радіоактивний фосфор ( $^{32}P$ ) в минулому використовувався з успішністю 80-90%; однак його асоціація з збільшеною частотою гострої лейкемічної трансформації суттєво обмежує його корисність.

Лікування низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти (80–100 мг/день) успішне у первинній профілактиці судинних ускладнень, це значно зменшує кількість тромботичних ускладнень та суттєво покращує виживання.

#### **Стоматологічні аспекти поліцитемії.**

*Зміни ротової порожнини:* Характерним симптомом поліцитемії є колір слизових оболонок порожнини рота. Гіперемія, яка виникає, має темно-вишневе забарвлення; губи, язик, слизова щік набувають яскраво-червоного кольору, що є наслідком збільшення вмісту в капілярах відновленого гемоглобіну.

Слизова у ділянці альвеолярних відростків пухка, з синюшним відтінком, при натискуванні легко кровоточить; міжзубні сосочки гіперемійовані, мають темно-вишневе забарвлення. Характерна виразна колірنا межа - ціаноз м'якого і бліде забарвлення твердого піднебіння (симптом Купермана – рис. 51)). Можлива поява свербіжу шкіри і парестезії слизових і шкіри у зв'язку з підвищенням наповнення судин і подразненням інтерорецепторів капілярів кров'ю.

*Особливості стоматологічної тактики та насторога.*

Контроль кровотеч після стоматологічної хірургії є обов'язковим. Кровотечі у пацієнтів з PV можуть бути пов'язані з високим рівнем тромбоцитів, набутих захворюванням фон Віллебранда та високими дозами антитромбоцитарної терапії. Низькі дози ацетилсаліцилової кислоти рідко пов'язані з кровотечевими ускладненнями від зубних видалень.

Інші заходи, які слід розглядати при підготовці пацієнта до рутинної стоматологічної хірургії, включають покращення контролю кровотворних

показників за допомогою флеботомії або медикаментозної терапії та коригування будь-якої супутньої антикоагулянтної терапії.

**Лімфогранульоматоз (ЛГМ, хвороба Годжкіна).** *Хвороба, яка супроводжується збільшенням лімфатичних вузлів, лихоманкою і свербіжем шкіри, була описана в 1832 році англійським лікарем Т.Ходжкіним.*

Безпосередніх **етіологічних** чинників виникнення ЛГМ не встановлено. Проте є вірогідність вірусного генезу хвороби, зокрема вірусу Епштейн-Бара. Частіше хворіють на ЛГМ ті, які перенесли мононуклеоз, хворі на СНІД, які піддавались дії іонізуючої радіації.

Основним **морфологічним субстратом** ЛГМ є поліморфноклітинна гранульома, де серед лімфоцитів, нейтрофілів, моноцитів та ретикулярної і фіброзної тканини знаходять клітини Штернберга-Березовського-Ріда (рис. 52) - багатоядерні клітини із дзеркальним розташуванням ядер, що мають В-клітинне походження - із зрілих В-лімфоцитів гермінальних центрів фолікулів лімфатичних вузлів. При цьому захворюванні в найбільшій мірі вражаються Т-клітинні зони імунної системи - паракортикальні зони лімфатичних вузлів та крайова зона пульпи селезінки.

В залежності від того, які клітинні елементи переважають в поліморфній гранульомі розрізняють, згідно **Міжнародної морфологічної класифікації** чотири варіанти ЛГ -

1. *з лімфоїдною перевагою* зрілих лімфоцитів і гістіоцитів та невеликою кількістю клітин Березовського-Штернберга-Ріда. Зустрічається ця форма в 10% всіх випадків ЛГМ.

2. *нодулярний склероз* - наявність в лімфатичному вузлі колагенових фіброзних перегородок і лакунарних клітин з будь-яким співвідношенням клітин Березовського-Штернберга-Ріда. Зустрічається переважно у віці 20-35 років, в основному у жінок. На долю її припадає 35% всіх випадків ЛГМ.

3. *змішано-клітинний варіант* - прогностично неблагоприємний. Це типова гранульома Годжкіна із нечітким малюнком структури лімфатичного вузла, де поміж лімфоцитів, еозинофілів і плазматичних клітин є багато клітин Березовського-Штернберга-Ріда. Складає половину всіх випадків ЛГМ.

4. *Лімфоїдного виснаження*, який поділяється на ретикулярний і дифузний типи, - є також прогностично неблагоприємним. В препараті лімфовузлів дуже мало лімфоцитів. Натомість видно суцільні поля клітин Березовського-Штернберга-Ріда. Ця форма зустрічається переважно у людей старше 55 років.

**Клінічна класифікація ЛГМ за системою Ann Arbor в модифікації Costwold:**

*1 стадія* - ураження однієї групи лімфатичних вузлів або інших органів лімфатичної системи (вилочкова залоза, селезінка, пейєрові бляшки, червоподібний паросток, кільце Вальдейєра);

*2 стадія* - ураження декількох суміжних груп лімфатичних вузлів по одну сторону від діафрагми або локальне ураження одного екстранодального органу по цю ж сторону діафрагми. Ураження легені, яке обмежене однією долею або коренем в поєднанні з ураженням лімфатичних вузлів по цю ж сторону

діафрагми або односторонній плеврит з ураженням легені або без нього оцінюється як локальне екстранодальне ураження - стадія ІІВ.

*3 стадія* - ураження лімфатичних вузлів або лімфатичних органів по обидві сторони від діафрагми, яке може поєднуватись з ураженням екстранодального органа.

*4 стадія* - дисимізоване ураження одного або декількох екстранодальних органів з ураженням нерегіонарних лімфатичних вузлів. Зокрема ураження печінки і кісткового мозку завжди оцінюється як ІУ стадія ЛГМ.

Кожну стадію прийнято ділити на 2 підстадії - (А)-відсутність і (В)-наявність симптомів загальної інтоксикації:

**Клінічна картина.** Основні скарги хворих, що повинні викликати насторогу у лікаря будь-якої спеціальності: втрата більше 10% ваги за останні 6 місяців; лихоманка з підвищенням температури вище 38°C тривалістю більше тижня; профузне нічне спітніння; поява збільшених лімфатичних вузлів.

Місцеві прояви ЛГМ визначаються локалізацією і розмірами лімфатичних вузлів. В 90% випадків першими уражаються лімфовузли шийї і надключичної ділянки. Ізольоване ураження аксілярних лімфатичних вузлів зустрічається також рідко. Їх збільшення частіше поєднується із ураженням шийної групи лімфовузлів (рис. 53). Особливістю ураження лімфовузлів є те, що вони не інфільтрують довколишніх тканин, тривалий час зберігають рухомість по відношенню до прилеглих вузлів, їх неболючість. З часом вони змінюють свої характеристики і виявляються стають щільними, спаяними у нерухомі пакети, з горбистою поверхнею. Первинне ізольоване ураження лімфатичних вузлів середостіння зустрічається в 20% випадків. Симптоматика при цьому довго відсутня. Половина хворих звертаються до лікаря при появі синдрому здавлення-синдрому верхньої порожнистої вени.

Найбільш частою екстранодальною локалізацією ЛГМ є легенева тканина. Специфічної клінічної картини, яка б дозволяла відрізнити ЛГМ від раку або іншої патології легені немає. Симптоми ураження кісток на початку також не мають вираженої симптоматики. Найчастіше при ЛГМ уражаються тіла нижньогрудного і поперекового відділу хребта, а також кісток тазу. Вираженість больового синдрому при цьому залежить на початку від фізичного навантаження, а пізніше носить постійний характер як результат патологічного перелому.

**Діагностика.** Основним способом діагностики є *морфологічне дослідження біоптату* виявленого збільшеного лімфатичного вузла.

*Покази до проведення біопсії лімфатичного вузла:*

- розміри лімфовузла більше 1 см;
- збільшення декількох груп лімфатичних вузлів;
- промацування лімфатичних вузлів у вигляді конгломерату;
- наявність збільшених лімфовузлів, що супроводжуються підвищенням температури тіла;
- поступове збільшення лімфовузла.

Для встановлення поширення пухлинного процесу проводиться ультразвукове дослідження чи комп'ютерна томографія. Найбільш складною

проблемою є морфологічна верифікація при ураженні середостіння або абдомінальної групи лімфатичних вузлів. Трепан-біопсія лімфовузлів середостіння здійснюється під УЗД- або КТ-контролем. Первинне ураження лімфовузлів абдомінальної групи є рідкісним явищем. Частіше це результат генералізації ЛГМ, що вимагає іноді проведення лапаротомії та спленектомії при ураженні селезінки.

**Знахідки при лабораторному обстеженні:** пришвидшення ШОЕ - більше 30 мм/год; підвищення рівня фібриногену - більше 5 г/л; підвищення рівня альфа-2-глобуліну - більше 10 г/л; рівня гаптоглобіну - більше 1,5 г/л; рівня церулоплазміну - більше 0,4 од.

Радикальним методом **лікування** хворих на ЛГМ є променева терапія за радикальною програмою. Радикальному лікуванню піддаються хворі ІА-ІІА стадій. Методом вибору при лікуванні ІВ-ІV стадій є комбінована поліхіміотерапія, яка повинна враховувати загальний стан хворого та стан резерву кровотворення. Зважаючи на те, що при первинному зверненні хворого на ЛГМ виявляють декілька клінічних або біологічних критеріїв інтоксикації, частіше лікування розпочинається з комбінованої поліхіміотерапії.

Препаратами першої лінії для лікування ЛГМ є комбінація їх за схемою МОРР або СОРР (мустарген (циклофосфан) + вінкрисін + прокарбазін + преднізолон). При первинно-резистентних формах (медіастінальне ураження, змішано-клітинний варіант, ретикулярний варіант) застосовують препарати другої лінії за схемою АВVD (адриабластин + блеоміцин + вінбластин + дакарбазин) або ВЕАСОРР (блеоміцин, етопозид, доксорубіцин, циклофосфан, вінкрисін, прокарбазин і преднізолон). Курси хіміотерапії проводять до ліквідації симптомів інтоксикації, переважно від 4 до 6. В подальшому призначають опромінення за радикальною програмою на всі зони ймовірного (закономірного для ЛГМ) ураження лімфатичних вузлів. Як правило, опромінюють лімфовузли ший, над і підключичні, аксиллярні та лімфовузли переднього середостіння. Через місяць після завершення опромінення проводять так звані консолідуючі курси ад'ювантної хіміотерапії. Дисиміновані форми ЛГМ лікують проведенням курсів поліхіміотерапії стільки, скільки триває ефект від її проведення.

### ***Стоматологічні аспекти лімфоми Ходжкіна.***

**Клінічні прояви у ротовій порожнині.** На відміну від неходжкінських лімфом, лімфома Ходжкіна рідко проявляється як екстранодальна маса в області голови та ший. Ураження кільця Вальдейера пухлинами є рідкісним, у літературі англійською мовою описано менше 200 випадків, більшість з яких стосуються мигдаликів або носоглотки, і лише 6 випадків ураження язика.

**Особливості тактики стоматолога і насторога.** Пацієнти, які отримують опромінення в полях, що охоплюють шийні лімфовузли, неминуче матимуть піднижньощелепні та під'язикові слинні залози в полі опромінення і мають ризик тимчасової, а іноді й постійної, ксеростомії.

Оскільки привушні залози зазвичай не входять у поле опромінення для цих пацієнтів, ризик карієсу, викликаного опроміненням, мінімальний; однак для профілактики карієсу можна використовувати місцевий фторлак, гель або

зубну пасту з фтором 1 000 частин на мільйон, якщо ротова порожнина пацієнта виглядає сухою або швидкість утворення карієсу здається підвищеною.

Ризик остеорадіонекрозу дуже низький через низькі дози опромінення і часте виключення верхньої та нижньої щелепи з полів, за винятком нижнього краю та кута нижньої щелепи.

Консультація лікаря є необхідною для оцінки ризику радіаційно-індукованого захворювань та обмеження адреналіну в місцевих анестетиках.

**Негоджкінські лімфоми** – це злоякісні пухлини периферійної лімфоїдної тканини.

**Класифікація негоджкінських лімфом (ВООЗ, 1997 рік).**

1. Лімфоми низького ступеня злоякісності:

- лімфоцитарна і лімфоплазмоцитарна:

а) фолікулярна,

б) дифузна

2. Лімфоми проміжного ступеня злоякісності:

а) фолікулярна,

б) дифузна (імунобласна);

3. Лімфоми високого ступеня злоякісності:

а) лімфома Беркіта; б) лімфобласна; в) Т-клітинна форма дорослих.

Вони відрізняються перебігом та середньою тривалістю життя. Для 1-ої групи вона вимірюється роками, для 2-ої - місяцями, а для 3-ої - тижнями.

**Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнає три основні категорії лімфоїдних новоутворень:**

(1) новоутворення В-клітин,

(2) новоутворення Т- і природних кілерних клітин,

(3) лімфоми Ходжкіна (НЛ).

Лімфоми В-клітин становлять приблизно 90% неходжкінських лімфом (ННЛ), тоді як лімфоми Т-клітин становлять приблизно 10%.

Експресія антигенів на поверхні клітин і імуноглобулінових білків (важких і легких ланцюгів імуноглобулінів, CD79а, CD19, CD20 і CD22) залежить від типу лімфоцита та його стадії диференціації або дозрівання. Додаткові антитіла (CD5, CD10, CD23, циклін D1) використовуються для подальшого визначення підтипу лімфоми та гістогенезу пухлини. Хромосомні транслокації та молекулярні перебудови теж зазвичай використовуються для підтвердження діагнозу.

**Стадії перебігу лімфом:**

*I стадія* - ураження однієї групи вузлів чи органів лімфатичної системи

*II стадія* – ураження двох і більше груп лімфатичних вузлів або шлунка і кишечника

*III стадія* – ідентична II + наявність інтоксикаційних симптомів.

**Клініка негоджкінських лімфом.** Найхарактернішою клінічною ознакою є збільшення одного чи декількох груп лімфатичних вузлів. Нерідко, на відміну від ЛГМ, при лімфомах уражаються лімфатичні вузли кільця Вальдейера.



Характерними для лімфом є екстранодальні вогнища ураження: шлунково-кишковий тракт, печінка, кістки та м'які тканини, центральна нервова система, геніталії, очі та орбіта, шкірні покриви, кістковий мозок.

*Збільшені периферичні лімфатичні вузли* при злоякісних лімфомах характеризуються здатністю до злиття в конгломерати між собою та інфільтрацією прилеглих тканин. Ураження кісткового мозку при лімфомах супроводжується анемією та появою в периферичній крові бласних форм як ознака лейкемізації хвороби.

*Ураження шлунка і кишечника* зустрічається при так званих слизово-асоційованих лімфомах і є частіше ізольованим, без змін з боку інших лімфатичних вузлів.

При ураженні *центральної нервової системи* на перший план виступають головний біль, порушення зору та розумові розлади, нудота, численні неврологічні порушення.

*Діагностика негоджкінських лімфом.* Діагноз негоджкінської лімфоми повинен розглядатися як ймовірний за наявності:

- синдрому верхньої порожнистої вени;
- гострої компресії спинного мозку;
- вузлуватих пухлиноподібних утворів на шкірі;
- екзофтальму;
- затрудненого носового дихання з погіршенням слуху;
- збільшення яєчка;
- збільшення печінки або селезінки;
- ексудативного плевриту;
- немотивованого асцити чи набряку нижньої кінцівки;
- відносного та абсолютного лімфоцитозу в периферичній крові;
- порушень з боку центральної нервової системи.

*Діагностика* злоякісних лімфом полягає у підтвердженні за допомогою морфологічного методу наявності злоякісного новоутворення, яке походить з лімфоїдної тканини, встановлення нозологічної форми, гісто-, імуногістохімічного варіанту лімфоми. Обов'язковим є визначення поширення пухлинного процесу та встановлення стадії.

*Визначення вірусу* Епштейна-Барра при підозрі щодо лімфоми Беркіта; вірусу Епштейна-Барра при ВІЛ-асоційованих та Т/НК-клітинних лімфомах, в окремих випадках при периферичних Т-клітинних лімфомах.

*Морфологічна діагностика* злоякісних лімфом вимагає проведення не тільки гістоморфологічного, але і цілого ряду гістохімічних досліджень. Зокрема застосовуються такі гістохімічні методи, як визначення в біоптаті лімфовузла пероксидази в цитоплазмі гранулоцитів, глікогену, активності кислої фосфатази та активності неспецифічної естерази.

*Хірургічна біопсія* повинна виконуватись в найбільш клінічно значущому місці; необхідно намагатись видалити лімфатичний вузол непошкодженим.

*КТ* є обов'язковим методом для стадіювання захворювання. Всі пацієнти повинні пройти КТ шії, грудної клітки, черевної порожнини і тазу з

внутрішньовенним введенням контрасту. Особливості виконання та оцінки результатів КТ: необхідно зазначити два діаметри лімфатичних вузлів та новоутворень (найбільшого і перпендикулярного до нього), виділити максимум 6 вузлів домінантних (довші за 1,5 см та ширші 1 см), та 4 недомінантних (менші за вказані розміри) лімфатичних вузла та вогнища уражень, а також оцінювані вогнища (плеврит, перикардит, асцит, ураження кісток, проростання в органи, плевру, перикард тощо), розміри селезінки, печінки.

*Остеосцинтиграфія* – ефективний метод виявлення ураження кісток скелету. *Трепанобіопсія* кісткового мозку дозволяє точно виявити його ураження. *Цитогенетичний аналіз* та *молекулярно-генетичні маркери* - для визначення генних мутацій.

**Лікування неходжкінських лімфом.** Хіміотерапія є основним методом лікування всіх неходжкінських лімфом. Найбільш поширеним для лікування первинних хворих з агресивними лімфомами набув режим СНОР (циклофосамід+ доксорубіцин+ вінкрисдин). Ефективним є лікування I-II стадій фолікулярних лімфом низького ступеня злоякісності, при яких часом є достатнім проведення променевої терапії. При цьому опромінюються тільки уражені групи лімфатичних вузлів.

### ***Стоматологічні аспекти лімфом.***

***Прояви у ротовій порожнині.*** Лімфоми іноді розвиваються у ротовій порожнині. Діагноз їх неходжкінських лімфом може бути встановлений при виявленні набряку або мас у яснах або слизовій оболонці, тоді як розвиток у товщі кістки може імітувати зубний біль.

Останній прояв може призвести до видалення зуба і швидкого зростання пухлини з невиліковної рани після видалення. Часто можна побачити ознаки розрідження навколо коренів симптоматичних зубів.

Інвазія нервів може призвести до парестезії або анестезії пов'язаної слизової оболонки рота. Симптоми можуть включати анестезію або парестезію. Прояви також можуть включати невиліковні виразки з нечіткими межами в оточуючій слизовій оболонці, доброякісні ураження ясен і ерозивні ураження слизової оболонки, схожі на везикулобульозне захворювання.

Ураження ротової слизової оболонки при Т-клітинній лімфомі шкіри (мікозний фунгоїд) є рідкісним і зазвичай пов'язане з поганим прогнозом.

*Особливості стоматологічної тактики і настороги.*



Неходжкінська лімфома, що виникла у місці видалення зуба

Гострі ускладнення хіміотерапії включають мукозит, вірусні та бактеріальні інфекції та геморагічні ураження, пов'язані з пригніченням кісткового мозку. Пацієнти з лімфомою, які отримували хіміотерапію, мають обмежені хронічні ородентальні наслідки, включаючи знебарвлення емалі та деформації коренів.

Якщо променева терапія проводиться на нижню/верхню щелепу під час формування зубів, наслідки для розвитку включають короткі, притуплені, звужені та V-подібні деформації коренів, а також затримку та ектопічне прорізування.

*Наші рекомендації:*

- Вчимо пацієнта на фоні хіміо- чи радіотерапії ретельно дотримуватися гігієни ротової порожнини (проводити обробку ротової порожнини розчином харчової соди або розчином хлоргексидину після прийому їжі)

- Зубна щітка має бути м'якою, при тяжкому ураженні слизової оболонки роту використовувати зубну щітку не рекомендується, щоб уникнути додаткового травмування слизової оболонки.

Для *африканської лімфоми Беркіта* типовим є ураження кісток лицевого черепа, а для неендемичної лімфоми Беркіта та середземноморської форми характерним є збільшення абдомінальної групи лімфатичних вузлів.

*Прояви у ротовій порожнині.* Основною скаргою є набрякання. Основні місця ураження у дітей: щелепа (52%), живіт (25%), комбіноване ураження щелепи та живота (14%) і інші місця (10%).

У дорослих уражені місця були: щелепа (4%), живіт (43%), комбіноване ураження щелепи та живота (25%) і інші місця (27%). Серед тих, у кого було ураження щелепи, більшість були чоловіками молодого віку.

Клінічно видимі пухлини щелепи можуть спричиняти рухомість зубів і біль, внутрішньоротовий набряк нижньої і верхньої щелепи та передній відкритий прикус. Зуби можуть ставати рухомими навіть за відсутності клінічно виявлених пухлин щелепи. Радіографічні особливості на панорамних знімках включають резорбцію альвеолярної кістки, втрату твердої пластинки зубів, збільшення фолікулів зубів, руйнування кортикального шару навколо крипт зубів, зміщення зубів і зубних зачатків збільшеною пухлиною, що створює враження "зубів, що плавають у повітрі", та сонячні промені у вигляді кісткових шпикул, що формуються перпендикулярно до щелепи від субперіостального росту.

*Периферійні шкірні Т-клітинні лімфоми* (грибоподібний мікоз, синдром Сезарі – рис. 54), як звичайно, походять з клітин Т-хелперної субпопуляції (CD<sup>4+</sup>) і мають переважно повільний перебіг. Роками на тілі спостерігаються чітко окреслені плями чи бляшки, еритематозні, сверблячі, з елементами злущування. Позашкірні ураження виникають при грибоподібному мікозі лише в термінальних стадіях захворювання. Синдром Сезарі є лейкоемічним варіантом грибоподібного мікозу з еритродермією та понад 10% пухлинних клітин у периферичній крові, нерідко в наявності спленомегалія та лімфаденопатія.

**Мієломна хвороба** (множинна мієлома, плазмоцитома, хвороба Рустицького-Калера) - хронічна лейкемія, що виникає з клітин - попередниць В-лімфоцитів, які диференціюються до плазмоцитів, здатних секретувати парапротейни - патологічні імуноглобуліни.

**Епідеміологія.** Мієломна хвороба розвивається переважно в зрілому і похилому віці: 50-65 років. Частота захворювання в чоловіків і жінок приблизно однакова.

**Патогенез:** провідним є розвиток мієломноклітинної (плазмноклітинної) проліферації в кістковому мозку з дифузною або вогнищевою його інфільтрацією, пригніченням нормального кровотворення, появою вогнищ росту в органах (печінці, селезінці, лімфатичних вузлах). Особливістю пухлинних плазматичних (мієломних) клітин є їх здатність синтезувати патологічні імуноглобуліни - парапротейни - і виділяти їх у кров. Парапротейни належать до глобулінової фракції сироваткових білків і виявляються при електрофоретичних дослідженнях у вигляді вузької смуги моноклонового білка в зоні міграції  $\gamma$ - $\alpha_2$ -глобулінів. Імунохімічне дослідження дає змогу визначити тип секретованого мієломними клітинами патологічного імуноглобуліну. Як правило, при мієломній хворобі секретується IgG (у 55-65 % випадків), рідше - IgA, IgD, IgE. У деяких хворих мієломні клітини виробляють легкі ланцюги імуноглобуліну - білок Бенса-Джонса, що в міру надходження у кров фільтрується нирками і виділяється із сечею. Секреція парапротейнів мієломними клітинами зумовлює розвиток при мієломній хворобі синдрому білкової патології, що виявляється насамперед мієломною нефропатією, а також параамілоїдозом.

Крім синтезу парапротейнів, мієломні клітини продукують остеокласт-активний фактор, тому в зонах мієломного росту відбувається деструкція кісток з появою кісткових дефектів. Ці зміни виявляють під час рентгенографії кісток. Передусім деструктивні процеси розвиваються в плоских кістках і хребцях, іноді - у проксимальних відділах трубчастих кісток. Часто ускладненнями таких змін є патологічні переломи кісток і порушується кальцієвий обмін.

З розвитком захворювання, збільшенням маси пухлинних клітин у кістковому мозку пригнічується нормальне кровотворення, знижується продукування еритроцитів, гранулоцитів, тромбоцитів, виникають гнійно-септичні і геморагічні ускладнення.

**Класифікація** мієломної хвороби ґрунтується на клініко-анатомічних даних. Розрізняють такі її форми:

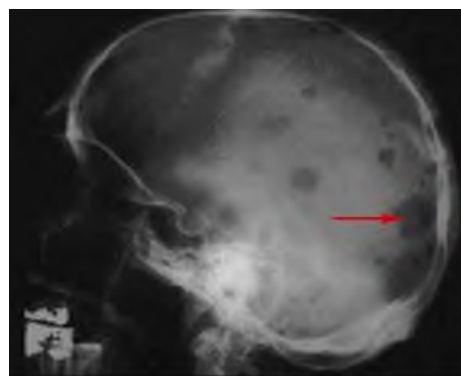
- 1) солітарна (вогнищева, вузлувата) мієлома:
  - кісткова;
  - позакісткова;
- 2) множинна мієлома:
  - дифузна;
  - дифузно-вогнищева;
  - множинно-вогнищева.

Крім того, на основі імунохімічного дослідження виділяють клас і тип секретованих мієломою імуноглобулінів: розрізняють IgG, IgA, IgD, IgE, BJ (Бенса-Джонса) мієломи.

**Клінічна картина** мієломної хвороби відрізняється різноманітністю клінічних проявів і зумовлена поширеністю, локалізацією і характером мієломних розростань, ступенем порушення білкового обміну й ураження нирок. Характерними синдромами є:

1. кістково-больовий синдром,
2. синдром білкової патології,
3. нирковий синдром,
4. анемічний синдром,
5. гарячковий синдром.

Захворювання найчастіше проявляється різким болем в певному відділі скелета залежно від локалізації мієломатозних вузлів: у ребрах, хребті, груднині, стегні. Іноді біль настільки невизначений і непостійний, що не викликає постійної уваги. Часто з'являється болючість у суглобах, що симулює поліартрит. Здебільшого плазмоцитомні розростання локалізуються в тілах хребців, ребрах, кістках черепа, верхній третині стегнової кістки. Руйнування хребців, уражених мієломою, призводить до здавлення нервових корінців спинного мозку з розвитком парезів, паралічів. Оскільки біль нерідко має корінцевий характер, починають лікувати ймовірний радикуліт.



Вогнища остеопорозу у кістках черепа при мієломній хворобі

Характерна форма уражених хребців - сплюсуючись, вони стають подібними до риб'ячих. Унаслідок множинних переломів ребер і груднини може розвинути деформація грудної клітки. Біль у кістках часто буває настільки нестерпним, що різко обмежує рухливість хворих і вони змушені перебувати в ліжку.

Рентгенографічні зміни в кістках виявляють у розгорнутій стадії хвороби: при дифузних мієломах - дифузний остеопороз; при вогнищевих - одиничні мієломні вузли; при дифузно-вогнищевих - на тлі дифузного остеопорозу наявні вогнища деструкції, лізису кістки різної величини, округлої форми.

Порушення **білкового обміну** в більшості хворих з мієломною хворобою проявляються різким збільшенням рівня загального білка крові до 110-140 г/л, унаслідок чого збільшується вміст глобулінів, білковий коефіцієнт знижується до 0,8-0,6 (у нормі - 1,5-2,0). Підвищується в'язкість крові, порушується мікроциркуляція. Характерним є різке прискорення ШОЕ - до 70-80 мм/год, зумовлене глибоким порушенням білкового обміну. Дослідження білкових фракцій крові методом електрофорезу виявляє наявність парапротеїнів у вигляді компактної вузької смуги в зоні міграції глобулінів (М-градієнт). У деяких хворих мієлома синтезує легкі ланцюги імуноглобулінів, білок Бенса-Джонса, що проникають через нирковий фільтр і з'являються в сечі. Рівень

загального білка крові у них зазвичай не підвищується, але зростає протеїнурія. У сечі виявляють білок Бенса-Джонса. Клінічно синдром білкової патології проявляється сухістю шкіри і слизових оболонок, порушеннями мікроциркуляції у вигляді синдрому Рейно, кровоточивістю слизових оболонок.

Розвиток **нефротичного синдрому** (мієломної нефропатії) зумовлений парапротеїнемією. В основі ниркової недостатності лежить висхідний нефросклероз, причиною якого є реабсорбція білка Бенса-Джонса, закупорювання білковими масами каналців з розвитком вогнищ внутрішньониркового гідронефрозу, загибеллю нефронів. Крім того, наявні кальциноз нирок, амілоїдоз стромы, лейкемічна мієломна інфільтрація. Клініка мієломної нефропатії характеризується наростанням стійкої протеїнурії та прогресуванням ниркової недостатності з розвитком олігурії, анурії, азотемічної коми. Часто таких хворих спостерігають з приводу ймовірного хронічного нефриту, і діагноз мієломної хвороби ставлять уже тоді, коли з'являються патологічні переломи.

Розвиток **анемічного синдрому** характерний для всіх форм мієломної хвороби, але особливо виражений при дифузній мієломи, а також у термінальній стадії.

**Гарячковий синдром** виявляють у більшості хворих з мієломною хворобою, підвищення температури тіла має інтермітувальний характер і, як правило, не супроводжується пітливістю. У деяких випадках мієлома починається гарячкою зі стійким перебігом, що не піддається дії антибактеріальної терапії.

Характерною рисою мієломної хвороби є прогресивне зниження синтезу нормальних імуноглобулінів. Унаслідок цього розвивається синдром недостатності антитіл, який проявляється підвищеною схильністю хворих до бактеріальних інфекцій. Відзначають високу частоту пневмоній, також часто трапляються бактеріальні інфекції сечових шляхів.

**Діагностика.** Діагноз «Множинна мієлома» встановлюється у закладі спеціалізованої допомоги на підставі аспірації кісткового мозку (за наявності плазматичних клітин в кістковому мозку  $\geq 10\%$  та/або плазмацитоми, підтвердженої гістологічно); за наявності моноклонального парапротеїну в сироватці ( $IgG \geq 3$  г/дл або  $IgA \geq 1$  г/дл) та/або в сечі (білок Бенс-Джонса  $\geq 1$  г/24 г.), а також за наявності хоча б однієї з дисфункцій внутрішніх органів внаслідок мієломи (CRAB):

[C] – збільшення рівня кальцію в крові (кальцій сироватки  $> 10,5$  мг/л або вище норми),

[R] – ниркова недостатність (рівень креатиніну в сироватці  $> 2$  мг/100 мл),

[A] – анемія (рівень гемоглобіну  $< 10$  г/100 мл або  $2$  г  $<$  норми),

[B] – літичні ураження кісток або остеопороз.

Діагноз ММ за відсутності специфічних клінічних проявів може бути запідозрений на підставі оцінки гематологічних показників (загальний гемоглобін, кількість еритроцитів, рівень лейкоцитів, тромбоцитів, ШОЕ, а також рівня загального білка, креатиніну та сечовини) за результатами клінічного аналізу периферичної крові та літичних уражень кісток за результатами рентгенологічного дослідження.

Зміни в загальному аналізі крові при мієломній хворобі неспецифічні і встановити діагноз на їх підставі не можна. У всіх хворих з прогресуванням захворювання розвивається нормохромна анемія, зазвичай гіпорегенераторна. У лейкопоезі змін не відзначають, іноді спостерігають нейтрофільний лейкоцитоз з помірним зрушенням уліво, можлива поява одиничних пухлинних плазматичних клітин. Кількість тромбоцитів у нормі і з перебігом захворювання зменшується. ШОЕ різко збільшена в 70 % хворих.

Біохімічний аналіз крові вирізняється збільшенням рівня загального білка крові до 110-140 г/л. Збільшується вміст глобулінів, білковий коефіцієнт знижується до 0,8-0,6 (у нормі - 1,5-2,0).

У кістковому мозку в 90-96 % хворих виявляють специфічну картину мієломноклітинної (плазмоклітинної) проліферації (не менше 10% плазматичних пухлинних клітин у стернальному пунктаті, плазмоклітинна проліферація при гістологічному дослідженні кісткового мозку).

Гістологічне дослідження *трепанату клубової кістки* засвідчує гіперплазію кісткового мозку внаслідок плазмоклітинних розростань і пригнічення нормального кровотворення.

Дослідження *білкових фракцій крові методом електрофорезу* виявляє наявність парапротеїнів у вигляді компактної вузької смуги в зоні міграції глобулінів (М-градієнт). У деяких хворих мієлома синтезує легкі ланцюги імуноглобулінів, білок Бенса-Джонса, що проникають через нирковий фільтр і з'являються в сечі.

Рівень загального білка у сечі у окремих випадках підвищується. У сечі виявляють білок Бенса-Джонса.

Рентгенологічне дослідження є обов'язковим методом для студіювання захворювання. Усі пацієнти повинні пройти рентгенографію плоских кісток: черепа, шийного, грудного та поперекового відділів хребта в прямій та боковій проекціях, плечових, стегнових кісток та тазу.

Крім того, перед початком лікування кожному хворому з мієломною хворобою проводять низку обов'язкових досліджень, що дає змогу визначити поширеність процесу, локалізацію зон деструкції кістки, вираженість білкової патології і функціональний стан нирок:

- 1) рентгенографія органів грудної клітки;
- 2) визначення рівня сечовини, креатиніну, сечової кислоти, кальцію в крові;
- 3) визначення концентраційної здатності нирок за Зимницьким.

Сучасне **лікування** мієломної хвороби включає застосування цитостатичної і променевої терапії, кортикостероїдних і анаболічних гормонів, хірургічних і ортопедичних методів, лікувальної фізкультури, плазмафорезу.

При вогнищевих (солітарних) мієломах показане хірургічне видалення пухлини з наступною променевою терапією. При дифузних і дифузновогнищевих формах мієломної хвороби основним методом лікування є цитостатична і променева терапія.

Ось зразки хіміотерапевтичних схем при мієломній хворобі:



VAD: вінкрістин 0,5 мг/д в/в 24-годинна інфузія 1-4 дні; доксорубіцин 9 мг/м<sup>2</sup>/д в/в 24-годинна інфузія 1-4 дні; Дексаметазон 40 мг/д перорально або в/в 1-4, 9-12, 17-20 дні. Наступний курс розпочинається на 22-й день.

DVD: Вінкрістин 0,5 мг/д в/в 24-годинна інфузія 1-4 дні; Дексаметазон 40 мг/д перорально 1-4; Доксорубіцин 9 мг/м<sup>2</sup> 24-годинна інфузія 1-4 дні. Наступний курс розпочинається на 22-й день.

TD: Талідомід 100-200 мг/д перорально постійно; дексаметазон 40 мг/д 1-4, 12-15 дні; наступний курс розпочинається на 22-й ден

Ефективність терапії оцінюють за клінічними даними (зменшення болю в кістках, поліпшення загального стану хворих) і зниженням рівня парапротеїнів у крові (або в сечі).

Променеву терапію застосовують за наявності вираженого болю, деструкції і компресії тіл хребців з корінцевим синдромом, великих вогнищ кісткової деструкції, на тлі яких виникнули патологічні переломи. Радикальними вважають дози 40-50 Гр на вогнище.

Усім хворим з мієломною хворобою, у тому числі і лежачим, показана лікувальна фізкультура, рекомендують максимальну фізичну активність, що забезпечує навантаження на опорні частини скелета. Для зменшення кісткової резорбції показані біфосфонати (бонефос, аредіа, зомета), кальцитонін, вітамін Е під неухильним контролем рівня кальцію в крові.

**Прогноз.** Сучасна терапія дає змогу подовжити життя хворих до 50 міс з моменту встановлення діагнозу. Працездатність хворих різко обмежується або зовсім втрачається. Причиною смерті, як правило, бувають ниркова недостатність або інфекційні ускладнення.

### **Стоматологічні аспекти мієломної хвороби**

*Клінічні прояви у ротовій порожнині.* У пацієнтів з множинною мієломою (ММ) можуть виявляти м'які тканинні маси, які є екстрамедулярними плазмобластними пухлинами щелеп. Відповідно, по мірі росту пухлини у щелепі, початкові ротові ознаки ММ можуть включати біль, парестезію альвеолярних і підборідних нервів, набряк, рухомість зубів та рентгенопрозорість тканин.

Радіографічні зміни у пацієнтів з ММ включають типові "пробиті" ураження в черепі, спричинені фокальною проліферацією плазматичних клітин у кістковому мозку, та



Плазмобластна пухлина верхньої щелепи у хворої на мієломну хворобу



ураження нижньої щелепи (частіше, ніж верхньої), що варіюють від безсимптомних остеолітичних уражень до патологічних переломів.

*Насторога та особливості стоматологічної тактики при ММ.* Остеонекроз щелепи, що проявляється симптоматичними, відкритими, невиліковними ділянками омертвіння верхньої і нижньої щелепи, дедалі частіше стає серйозним ускладненням довготривалої внутрішньовенної терапії бісфосфонатами, головним чином золедроновою кислотою та памідронатом. Частота виникнення його у пацієнтів з раком, які отримують внутрішньовенні бісфосфонати, коливається від 1 до 10% і часто пов'язана з нещодавною стоматологічною хірургічною процедурою, хоча остеонекроз також може виникати спонтанно.



Остеонекроз після екстракції зуба у хворого на мієломну хворобу

Лікування остеонекрозу щелеп зосереджене на максимізації догляду за ротовою порожниною для запобігання його виникненню; консервативному лікуванню антисептичними полосканнями і антибіотиками та уникненні непотрібних інвазивних стоматологічних процедур.

Одонтогенні інфекції слід агресивно лікувати системними антибіотиками, (амоксцилін та/або кліндаміцин) з добрим проникненням у кістку та широким спектром дії.

Ще одна насторога для пацієнтів з ММ, які потребують стоматологічної хірургії, – це ризик кровотечі. Такі пацієнти можуть мати унікальні гемостатичні розлади, пов'язані з високим рівнем парапротеїнів у сироватці крові, що призводить до схильності до кровотеч, особливо після хірургічних процедур. Механізми можуть включати набуту хворобу фон Віллебранда, порушення функції тромбоцитів, спричинені парапротеїнами, дефіцит факторів VIII або X, і місцеву крихкість тканин, пов'язану з амілоїдозом, порушення функції фібрину, циркулюючі антикоагулянти та тромбоцитопенію.

Перед стоматологічною хірургією слід провести рентгенографічну оцінку на наявність пухлин плазматичних клітин у щелепі, а також загальний аналіз крові та дослідження коагуляції. Профілактика кровотечі повинна здійснюватися за консультацією з гематологом пацієнта щодо статусу лікування основного захворювання та, залежно від клінічних обставин, необхідності додаткових терапій, які можуть включати плазмаферез з відповідною замісною терапією факторів, дезмопресин ацетат, інгібітори фібринолізу е-амінокапронову кислоту та транексамову кислоту.

У випадку сильного стирання зубів слід думати про ендодонтичне лікування, ампутацію коронки і подальше протезування. У випадку наявності у ротовій порожнині зйомник протезних конструкцій, рекомендують регулярно їх

оцінювати з точки зору конгруентності, а також застосовувати лайнери, креми, гелі – засоби для зменшення тертя і подразливості м'яких тканин.

**Контрольні питання:**

1. Гострі лімфобластні лейкемії – клініка, діагностика, лікування
2. Гострі мієлобластні лейкемії - клініка, діагностика, лікування
3. хронічні лімфоцитарні лейкемії - клініка, діагностика, лікування
4. хронічні мієлоцитарні лейкемії - клініка, діагностика, лікування
5. еритремія, мієломна хвороба - клініка, діагностика, лікування
6. Лімфогрануломатоз та лімфоми: клініка, діагностика.
7. Особливості проявів гемобластозів у ротовій порожнині
8. стоматологічна тактика за гемобластозів.

## **17. АГРАНУЛОЦИТОЗ. ЕТІОЛОГІЯ. ПАТОГЕНЕЗ. КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ. РОЛЬ СТОМАТОЛОГА У ПРОФІЛАКТИЦІ**

*Агранулоцитоз – клініко-гематологічний синдром, що проявляється зниженням числа циркулюючих нейтрофілів і незрілих клітин гранулоцитарного паростка в кістковому мозку, що супроводжується важкими інфекційними ураженнями.*

**Етіологія.** Набуті форми гранулоцитопенії можуть викликати лікарські препарати, хімічні сполуки (похідні іприту, бензолу, золота, срібла, ртуті, миш'яку, інсектициди та ін.), іонізуюче випромінювання, вірусні (гепатит, грип та ін.) і бактеріальні (черевний тиф, паратиф, малярія та ін.) інфекції.

За **патогенезом** розрізняють дві основні форми агранулоцитозу:

- імунний
- мієлотоксичний

*Імунний агранулоцитоз* може мати гаптенівий та автоімунний механізми розвитку з виробленням антитіл до гранулоцитів, їх попередників, лейкоцитарних нуклеопротеїнів. Вважають, що лікарські речовини або з'єднуються з білками організму і викликають утворення лейкоцит-асоційованих антитіл, або, як і інфекційні фактори, модифікують поверхневу мембрану гранулоцитів, що приводить до імунокомплексного конфлікту.

*Мієлотоксичний агранулоцитоз* розвивається в результаті пригнічення кровотворення під дією факторів, що пошкоджують гранулоцитарний паросток кісткового мозку (ліки, хімічні сполуки, іонізуюча радіація, віруси). У деяких випадках агранулоцитарний ефект окремих лікарських препаратів (левоміцетин, аміназин, антитереодні засоби та ін.) може бути обумовлений генетичними дефектами кровотворних клітин.

Його варіанти:

1. інфекційний, 2. токсичний (зумовлений прийманням препаратів ртуті, амідопірину та ін), 3. викликаний дією на організм іонізуючої радіації.

*Лікарські препарати – потенційні причинні фактори агранулоцитозу.*  
- Ненаркотичні анальгетики (амідопірин, анальгін, фенацетин).

- Нестероїдні протизапальні засоби (аспірин, похідні піразолону (бутадіон), індолу (індометацин).
- Протималарійні засоби: далагіл, хлорохін.
- транквілізатори: еленіум;
- протисудомні: фенобарбітал, дифенін,
- нейролептики: аміназин.
- Антибактеріальні засоби: сульфаніламід (в т.ч. в комбінаціях), левоміцетин, метацилін.
- Протидіабетичні засоби: похідні сульфанілсечовини.
- Антигістамінні: дипразін (піпольфен).
- Різні: циметидін, каптоприл, антитиреоїдні засоби (мерказоліл), новокаїн, новокаїнамід, аллонуринол та ін.

***Класифікація (Алмазов В.О. та ін, 1981).***

***Ступені важкості:***

- легкий (гранулоцитопенія  $0,75-0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ );
- середній (гранулоцитопенія  $0,5-0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ );
- важкий (гранулоцитопенія менше  $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$  аж до повної відсутності клітин в периферичній крові).

*Перебіг:* гострий, підгострий, циклічний, рецидивуючий.

*Приклад формулювання діагнозу:* Імунний (гаптеновий) агранулоцитоз після прийому анальгіну. Важка форма, гострий перебіг. Некротична ентеропатія. Токсичний гепатит.

***Клінічна картина.*** Розвитку агранулоцитозу може передувати тривалий період прийому ліків без суттєвих змін кількості гранулоцитів (сенсibiliзація). Після повторного назначення, навіть невеликої дози азначення, навіть невеликої дози препарату (дозвільний чинник) на протязі декількох годин виникає нейтропенія і агранулоцитоз.

Клінічні прояви нагадують гіпопластичну анемію. Виявляють симптоми анемії, геморагічний синдром, але на перший план виступають виразково-некротичні зміни в порожнині рота: стоматит, гінгівіт, некротична ангіна

Захворювання здебільшого розвивається гостро, раптово, характеризується гарячкою, остудою, головним болем, артралгіями, різкою загальною слабкістю. Хворих турбує біль під час ковтання.

Важкість інфекційних уражень визначається тривалістю і глибиною гранулоцитопенії. При гаптеновому агранулоцитозі в перші ж дні розвиваються виразково-некротичні ураження порожнини рота і зіву, гіпертермія до 40-41С, виражений інтоксикаційний синдром.

Для важких форм агранулоцитозу характерні виразково-некротичні ураження слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту (некротична ентеропатія), печінки (токсичний гепатит), нирок (гостра ниркова недостатність), наднирників (гостра наднирникова недостатність), легень (пневмонії, абсцеси). Виразково-некротичні зміни можуть виникати в носі, піхві, матці. Часто спостерігається грамнегативний сепсис на фоні генералізації умовно патогенної ендогенної бактеріальної флори (кишкова паличка, протей, синьогнійна паличка та ін.) з розвитком ендотоксичного шоку.

Аутоімунний агранулоцитоз нерідко ускладнюється гемолітичною анемією і тромбоцитопенією (синдром Фішера-Еванса). Летальність при імунному агранулоцитозі складає 20-30%.

Причина ураження слизових оболонок при мієлотоксичних агранулоцитах полягає в ослабленні захисних сил організму, в зв'язку з чим можливі дії патогенних мікроорганізмів. Крім цього, цитостатичні препарати вражають всі проліферуючі клітини, в тому числі і слизові канали травлення. Ці зміни можуть тривати до місяця і довше.

**Діагноз** ставлять на підставі анамнезу, клінічної картини, результатів досліджень периферичної крові й пунктату кісткового мозку.

В крові – лейкопенія до  $1,0-1,5 \cdot 10^9/\text{л}$  з повною відсутністю нейтрофілів і моноцитів. Критичною цифрою гранулоцитопенії прийнято вважати  $0,75 \cdot 10^9/\text{л}$ . Баранов А.Є. і співавт. (1981) вважають такою межею  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ . М. Дж. Денхем (1989) розглядає як агранулоцитоз стан зі зниженням гранулоцитів нижче  $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , а рівень гранулоцитів вище  $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$  оцінює як нейтропенією.

При імунному агранулоцитозі – помірне зниження гранулоцитів ( $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ), нерідко приєднується гемоліз еритроцитів. При лікарських агранулоцитозах - в мазку дуже мало клітин і представлені вони в основному лімфоцитами. Деколи в периферичній крові спостерігають моноцитоз, поодинокі ретикулярні клітини і плазмоцити. Анемій і тромбоцитопеній немає, хіба в дуже тяжких випадках.

В кістковому мозку при достатній клітинності пунктату відмічається гіпоплазія гранулоцитарного ростка як за рахунок дозріваючих і зрілих форм, так і їх попередників.

При виході з гранулоцитозу нерідко розвивається лейкемоїдна реакція з кількістю лейкоцитів 30 Г/л і вище в периферичній крові, з появою з появою бластних клітин, промієлоцитів і др. Така картина короткотермінова, її можна спостерігати декілька годин, до доби. Потім по мірі видужання хворого показники крові нормалізуються. Тривалість імунного агранулоциту - півтори-два тижні, деколи більше.

### **Діагностичні критерії.**

*Мієлотоксичний агранулоцитоз:*

1. Наявність захворювань, для яких характерне пригнічення кістково-мозкового кровотворення (гостра лейкемія, бластний криз хронічної мієлолейкемії, метастази раку в кістковий мозок).

2. Застосування цитостатичних препаратів, рентгенотерапії.

3. Лейкопенія з абсолютним зменшенням кількості гранулоцитів.

4. У кістковому мозку глибоке пригнічення всіх ростків кровотворення.

*Імунний агранулоцитоз:*

1. Вживання лікарських препаратів-гаптенів.

2. Лейкопенія з абсолютною гранулоцитопенією в крові. Кількість еритроцитів, ретикулоцитів, тромбоцитів — у нормі.

3. У кістковому мозку зменшення клітинних елементів лише за рахунок гранулоцитів.

**Лікування** проводять у спеціалізованих гематологічних відділеннях. Першочерговим є усунення етіологічного фактору (відміна препарату, припинення мієлотоксичних впливів) і профілактика і лікування інфекційних ускладнень (розташування в асептичній палаті, стерилізація білизни, гігієнічна обробка шкіри, слизових, емпірична антибактеріальна терапія 2-3 антибіотиками внутрішньо або всередину підшкірні та внутрішньом'язеві ін'єкції відмінюються).

При виникненні некротичної ентеропатії потрібне повне голодування (дозволяється пити лише кип'ячену воду) 7-10 днів. Призначення глюкокортикоїдів показане при автоімунному агранулоцитозі (40-100 мг/добу).

*Стимулятори лейкопоезу* (лейкоген по 0,02 тричі на день, пентоксил по 0,1-0,15 3-4 рази на добу – до 2-4 тижнів. Найбільш ефективними є синтезовані за останні роки рекомбінантні колонієстимулюючі фактори: - лейкомакс (по 3-10 мкг/кг на протязі 7-10 днів), граноцит, нейпоген.

Гемопоетичні фактори росту, такі як G-CSF, зменшили кількість і важкість інфекційних епізодів, продовжуючи виживання і тривалість часу, протягом якого нейтропенічні пацієнти могли уникати від загрозливих для життя інфекцій. Клінічні випробування та звіти з міжнародних реєстрів свідчать, що переважна більшість нейтропенічних пацієнтів (>90%) відповідають на лікування G-CSF протягом 1-2 тижнів при дозах 2,4–2,6 мкг/кг.

**Перебіг, ускладнення, прогноз.** Перебіг гаптенового агранулоцитозу в більшості випадків гострий, відновлення клітинного складу крові спостерігається на протязі 1-2 тижнів. Якщо на фоні гаптенового агранулоцитозу продовжується або відновлюється прийом препарату - гаптену, то процес подовжується на декілька тижнів і завершується летально. Імунний агранулоцитоз, спровокований інфекцією (аденовірусною) нерідко має циклічний рецидивуючий перебіг.

#### ***Стоматологічні аспекти агранулоцитозу.***

Важливими діагностичними ознаками є зміни в ротовій порожнині: на губах, яснах, язичі, слизовій оболонці щік та інших її ділянках розвивається *виразково-некротичний* процес, виявляють утворення виразок на мигдаликах, які можуть поширитися на стравохід. Важливою для діагностики є відсутність запальної реакції тканин навколо осередку некрозу. Нерідко некротичний процес поєднується з *кандидозом*. Геморагії малохарактерні.

У пацієнтів з нейтропенією часто спостерігаються *стоматити та гінгівіти*, і диференційний підрахунок лейкоцитів може бути важливим для діагностики незвичайного пародонтального руйнування або важких патологій тканин ротової порожнини невідомого походження.

#### ***Контрольні питання:***

1. Етіологія, патогенез агранулоцитозу
2. Сучасна класифікація агранулоцитозу
3. Клінічна картина агранулоцитозу
4. Діагностика різних клінічних форм агранулоцитозу.
5. основні принципи лікування пацієнтів з агранулоцитозом.

## 6. Стоматологічні аспекти агранулоцитозів.

### **18. ТРОМБОЦИТОПЕНІЇ ТА ТРОМБОЦИТОПАТІЇ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ. ОСОБЛИВОСТІ НАДАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ПЕРВИННОГО ГЕМОСТАЗУ**

У світлі сучасних даних тромбоцити є високоспеціалізованими клітинами - фрагментом цитоплазми кістково-мозкових мегакаріоцитів, що функціонують за відсутності ядра, тобто вони вільні від ДНК, багаті на ферменти, вміст АТФ в них набагато вищий, ніж в інших клітинах крові.

Тромбоцити відіграють головну роль у гемостазі завдяки різноманітності їхніх функцій:

*Ангіотрофічна* - вистилають судини зсередини, забезпечують трофіку ендотеліальних клітин, підтримують спазм ушкоджених судин.

*Адгезивно-агрегаційна* - агрегація й адгезія тромбоцитів сприяє утворенню первинної гемостатичної пробки.

*Сорбційно-транспортна* - постачають і концентрують плазмові фактори згортання крові в місцях кровотечі.

*Коагуляційна* - беруть участь у процесах згортання крові і мають інгібуючий вплив на фібриноліз.

*Під **тромбоцитопенією** розуміють зниження кількості тромбоцитів нижче норми (менше 150000 – 180000/мкл), що супроводжується підвищеною схильністю до крововиливів, кровотеч.*

Однак клінічні ознаки тромбоцитопенії зазвичай мають місце тільки в тому випадку, коли кількість тромбоцитів становить менше 50000 в 1 мкл.

Всі тромбоцитопенії ділять на 2 групи: вроджені (спадкові) і набуті.

**Вроджені тромбоцитопенії спостерігають при спадкових хворобах:**

- синдром Віскота-Олдріча,
- «Ізольована» тромбоцитопенія,
- аномалія Мея-Хеггліна,
- синдром Бернара-Сульє,
- аномалія Чедіака-Хігасі,
- синдром Фанконі.

Як правило, спадкові тромбоцитопенії поєднуються з якісними змінами тромбоцитів, тому зазвичай їх відносять до тромбоцитопатій.

**Набуті тромбоцитопенії** - в залежності від основної причини їх розвитку, можна розділити на наступні групи:

1. тромбоцитопенії розведення,
2. тромбоцитопенії розподілу,
3. тромбоцитопенії споживання,
4. тромбоцитопенії внаслідок зниження продукції тромбоцитів (продуктивні).
5. тромбоцитопенії внаслідок підвищеного руйнування тромбоцитів,

**Тромбоцитопенії розведення** - розвиваються при швидкому відшкодуванні вираженої крововтрати розчинами кристалоїдів, плазмою, переливанням еритроцитарної маси.

**Тромбоцитопенії розподілу** - відображають ступінь секвестрації (накопичення) тромбоцитів у збільшеній селезінці або в гемангіомі. Її виявляють за допомогою радіоактивної мітки і підтверджують зникненням тромбоцитопенії після хірургічного видалення пухлини.

У нормі приблизно 70% тромбоцитарної маси циркулює в периферійній крові. Решта секвеструється в селезінці (селезінковий тромбоцитарний пул). Спленомегалія призводить до зростання тромбоцитарної маси, секвестрованої в ній. При масивній спленомегалії селезінковий пул складає до 90% тромбоцитарної маси. Оскільки система регуляції тромбоцитопоезу здійснює контроль за тромбоцитарною масою, а не концентрацією у периферійній крові, то масивна спленомегалія і секвестрація в селезінці можуть викликати значну циркуляторну тромбоцитопенію. Тромбоцитопенії розподілу також розвиваються при: гемангіомі, хворобі Гоше, синдромі Фелті, саркоїдозі, лімфомах, туберкульозі селезінки, хронічній портальній гіпертензії, мієлопроліферативних захворюваннях із спленомегалією, алкоголізмі (зі спленомегалією).

**Тромбоцитопенії споживання** - розвиваються при підвищеному споживанні тромбоцитів у процесі згортання крові (дисеміноване внутрішньосудинне згортання, тромботична тромбоцитопенічна пурпура та ін.)

**Продуктивна тромбоцитопенія** – виникає, коли кістковий мозок не в змозі постачати тромбоцити в кількості, необхідній для їх нормального кругообігу (в нормі період життя циркулюючого тромбоцита становить 8 - 10 днів, і кістковий мозок змушений замінювати в середньому 10 - 13% тромбоцитарної маси за добу).

Продуктивна тромбоцитопенія зазвичай виникає у зв'язку з недостатністю гемопоетичних стовбурових клітин в результаті неоплазії, поганого харчування, мієлофтизу, заміщення кісткового мозку некровотворною тканиною. Її спостерігають при: апластичній анемії; мієлодиспластичному синдромі; набутій амегакаріоцитарній тромбоцитопенії; гострому лейкозі (в результаті глибокої пухлинної трансформації кровотворення); мієлофіброзі, мієлосклерозі; метастазах деяких пухлин в кістковий мозок (карцинома, саркома); цитотоксичній хіміотерапії (цитостатики групи алкілюючих сполук (хлорамбуцил та ін), антиметаболіти (6-меркаптопурин, аметоптерин); променевої терапії та дії іонізуючої радіації; інфекціях (вірусемія, бактеріємія); в результаті дії хімічних речовин (бензол, інсектициди (ДДТ)).

Продуктивна тромбоцитопенія може розвиватися при підвищеній чутливості до деяких лікарських препаратів (антибіотиків - сульфаніламід, пеніцилін, хлорамфенікол; діуретиків - ацетазоламід, хлоротіазид; антидіабетичних препаратів - хлорпропамід, толбутамід; наркотиків і подібних препаратів - фенобарбітал, прохлорперазин, мепробамат, хлорпромазин; анальгетиків - фенілбутазон, саліцилати; металів - золото, ртуть, вісмут, сполук

миш'яку та деяких інших - дигітоксин, хінін, квінідин, ергот, антазолін, перхлорат калію).

*Тромбоцитопенії в результаті підвищеного руйнування тромбоцитів є найбільш частими у патогенезі тромбоцитопеній. Залежно від наявності імунного компонента в патогенезі, їх поділяють на імунні і неімунні.*

Неімунні тромбоцитопенії - пов'язані з механічним пошкодженням тромбоцитів, що спостерігається при:

- протезуванні клапанів серця,
- екстракорпоральному кровообігу,
- нічній пароксизмальній гемоглобінурії (хвороба Маркіафави-Мікеле).

Імунні тромбоцитопенії ділять на: алоімунні, трансімунні, гетероімунні, автоімунні.

*Алоімунні (ізоімунні) тромбоцитопенії* - руйнування тромбоцитів, пов'язане з: - несумісністю по одній з групових систем крові; - трансфузією реципієнту чужих тромбоцитів при наявності до них антитіл (посттрансфузійні тромбоцитопенії); проникненням антитіл до дитини від матері, попередньо імунізованої антигеном, відсутнім у неї, але наявним у дитини (неонатальна тромбоцитопенія).

*Трансімунні тромбоцитопенії:* в рідкісних випадках аутоантитіла матері, яка страждає аутоімунною тромбоцитопенією, проникають через плаценту і викликають тромбоцитопенію у дитини.

*Гетероімунні тромбоцитопенії* - при них антитіла виробляються проти чужого антигену, фіксованого на поверхні тромбоцитів (ліки або вірус - цитомегалія, краснуха, вітряна віспа), або при зміні антигенної структури тромбоцитів, наприклад, під впливом вірусу. ТП в період розгару інфекційних захворювань (інфекційний ендокардит і ін.).

6. *Токсичні ТП:* глистні інвазії, отруєння (медикаментами, зокрема цитостатиками), обмінні порушення (уремія, печінкова кома).

Лікарські (гаптенові) тромбоцитопенії можуть розвиватися при прийомі таких препаратів:

- седативних - мепробамат, фенобарбітал, алилпропілбарбітурова кислота, седормід;
- алкалоїдів - хінін, хінідин;
- антибіотиків - окситетрациклін, хлорамфенікол, стрептоміцин, ристоцетін, пара-аміносаліцилова кислота;
- антибактеріальних сульфаніламідів - сульфазоксазол, сульфдіазин, сульфаметоксипіридазин, сульфадимідин, сульфаметазин;
- інших сульфаніламідних похідних - толбутамід, хлортіазид, ацетазоламід, хлорпропамід, діазоксид;
- інших препаратів - динітрофенол, золото, ртутні похідні, сполуки вісмуту, миш'яку, йодид калію, дигітоксин, естрогени, ерготрат, тіомочевіна, карбамазепін.



Гаптенові зворотні тромбоцитопенії, викликані вірусною інфекцією, спостерігаються частіше у дітей. Вони починаються зазвичай через 2 - 3 тижні після початку вірусної інфекції: краснухи, вітряної віспи, кору, рідше грипу чи аденовірусної інфекції. Іноді легку тромбоцитопенію викликають інфекційний мононуклеоз, а також вакцинація.

*Аутоімунні тромбоцитопенії.* При аутоімунних тромбоцитопеніях антитіла виробляються проти власного незміненого антигену. До них належать:

- ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура - ІТП,
  - вторинні аутоімунні тромбоцитопенії - при системному червоному вовчаку, хронічному активному гепатиті, хронічному лімфолейкозі та ін.
- а) синдром Івенса-Фішера (гемолітична анемія + тромбоцитопенія);  
б) при дифузних захворюваннях сполучної тканини;  
в) при органоспецифічних аутоімунних захворюваннях (аутоімунний тиреоїдит, гломерулонефрит).

### ***Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура – ІТП.***

*Характерні ознаки захворювання:* пурпура, кровоточивість слизових, низький вміст тромбоцитів крові, підвищений вміст мегакаріоцитів у кістковому мозку, відсутність інтоксикації і спленомегалії та системних захворювань, перебіг яких може ускладнитись ТП.

*Етіологія, патогенез.* Захворювання поліетіологічне. Хворіють люди всіх вікових груп. Частіше захворювання має прямий зв'язок із високою захворюваністю на вірусні, менше бактеріальні інфекції: в анамнезі за 4-6 тижнів до захворювання - ГРВІ, профілактичні щеплення (АКДС, поліомієліт, введення протикоревого імуноглобуліну тощо).

Сприяючими факторами розвитку є:

- окремі медикаменти (пеніциліни, сульфаніламиди, протиглисті, саліцилати);
- переохолодження, надмірна інсоляція (активація аутоімунних процесів);
- знижена реактивність організму (недоїдання, перенесені захворювання);
- гельмінтози;
- спадкова схильність.

*Для розвитку ІТП необхідно:*

- тромбоцитопенія (кількісна і якісна – знижені адгезивні властивості тромбоцитів, порушений процес відшарування пластинок зрілими мегакаріоцитами);
- ураження судин (у тромбоцитів і судинної стінки є спільні антигени, тому антитромбоцитарні антитіла однаково і одночасно діють на тромбоцити і ендотелій судин).

Пусковим механізмом аутоімунного процесу є порушення функції макрофагів зі зниженням нормальної дезінтеграції у них тромбоцитів. Це веде до того, що лімфоцити контактують з тромбоцитарними антигенами, в нормі “захованими” від них, даючи поштовх до розвитку імунопатологічних реакцій.

Геморагії виникають спонтанно і є наслідком функціональних змін судинної стінки на мікроциркуляторному рівні. Тромбоцити виконують ангіотрофічну функцію, попереджують порозність судин. При дефіциті

кров'яних пластинок настає дистрофія ендотеліальних клітин і вони починають легко пропускати через цитоплазму еритроцити. Останні нагромаджуються у посткапілярному просторі, утворюючи крововиливи. Підтвердженням цьому є позитивний симптом джгута, щипка, феномен “молоточків”, дані реовазографії, а також трансфузія тромбоцитів – вихід еритроцитів через стінку судин зразу припиняється.

Кількість мегакаріоцитів у кістковому мозку прямопропорційна важкості тромбоцитопенії. Антитромбоцитарні антитіла (IgG, які є на поверхні тромбоцитів у підвищеній кількості) одночасно є антимегакаріоцитарними. Імунні процеси визначають укорочений час життя тромбоцитів до кількох годин (при нормі 7-10 днів). Також в крові є сенсibiliзовані до тромбоцитів лімфоцити (гіперчутливість уповільненого типу).

### **Класифікація ІТП.**

1. *Перебіг*: - гострий (до 6міс.),

- хронічний:

⇒ з частими рецидивами;

⇒ з рідкими рецидивами;

⇒ безперервно рецидивуючий період.

2. *Період*: загострення, клінічна ремісія, клініко-гематологічна ремісія.

3. *Клінічні форми*: волога, суха.

4. *Ускладнення*: кровотечі (маткові, кишкові, ниркові, у мозок), постгеморагічна анемія, постгеморагічна енцефалопатія.

**Клініка.** Провідним є геморагічний синдром: петехії, екстравазати, синяки, ексхімозні крововиливи (рис. 58).

Кровотечі найрізноманітніші: носові, кишкові, гематурія, крововиливи у внутрішні органи, слизові і шкіру. Особливістю шкірних і підшкірних крововиливів є:

- поліморфізм,
- поліхромність (залежно від часу появи висипань – еволюція гемоглобіну у шкірі в різних ділянках тіла – на різних стадіях),
- несиметричність,
- спонтанність виникнення, переважно вночі,
- неадекватність ступеню зовнішнього впливу.

Найчастіше шкірні, підшкірні геморагії, при тромбоцитопенічній пурпурі локалізовані на кінцівках, тулубі, обличчі (рис. 59). Долоні і стопи вільні від висипань. Не зустрічаються геморагії і на волосистій частині голови. Крововиливи у слизові здебільшого мають дрібноточковий характер. Крововиливи у сітківку не зафіксовані.

В *порожнині рота* відмічаються сухість слизових, атрофію ниткоподібних сосочків язика в окремих ділянках. В зонах атрофії чітко прослідковують петехії. Вони трапляються на губах, на язичку, на слизових ротової порожнини. На відміну від шкірних крововиливів, вони мають тенденцію до злиття. Геморагічні елементи часто виникають після мікротравм або спонтанно (переважно вночі).

Нерідко проявом тромбоцитопенічної пурпури є тривалі кровотечі із лунки після екстракції зубів та інших “малих” хірургічних втручань. Кровотечі приводять до розвитку постгеморагічних анемій (регенераторна, залізодефіцитна). Рівень ретикулоцитів, білірубину - в межах нормальних величин (гемолізу немає).

Температура тіла при відсутності інфекційних ускладнень нормальна.

**Діагностика.** Алгоритм діагностики включає:

- Вивчення генеалогічного анамнезу.
- Визначення по анамнезу характеру кровотеч.
- огляд хворого, судинні проби (джгута, манжетки, баночна).
- Вивчення клітинного складу периферичної крові (формула, тромбоцити, ретикулоцити).
- Визначення часу згортання крові, коагулограма.
- Імунограма (клітинна і гуморальні ланки).
- Стернальна пункція.
- Додаткові методи дослідження (ЕКГ, біохімічні тести функції печінки, нирок, копрограма, аналіз сечі)

У всіх випадках виявлення тромбоцитопенії необхідно дослідження пофарбованого мазка периферичної крові для виключення помилок при підрахунку тромбоцитів, і для вивчення морфології тромбоцитів. Наступним етапом є вивчення пунктату кісткового мозку.

**Лікування** проводять з урахуванням патогенезу.

Дієта №5, додатково збагачена білком (сир, жовток), калієм (ізом, чорнослив, курага). Вітаміни за рахунок фруктово-овочевих напоїв, горіхи (арахіс), молочнокислі продукти. Виключити консервовані продукти, гострі страви.

- Вітаміни С, Р, А, В в дозах, які перевищують фізіологічну добову потребу у 2-4 рази. Віт. Е, В5 (кальцію пантотенат) двотижневим курсом, через 3-6 міс. повторити. Переливання еритроцитарної маси проводять по життєвих показаннях (Нв < 70 г/л). Препарати крові, плазма ефекту не дають.

- при кровотечі проводять переливання кріопреципітату, переливання тромбоцитарної маси.

### **Основні принципи терапії імунних тромбопеній**

- Новим методом лікування є внутрішньовенне введення імуноглобулінів (гапто-, сандоглобуліни) у дозі 0,4мл/кг м.т. на протязі п'яти днів. При цьому швидко зникає геморагічний синдром і зростає число тромбоцитів не менше, як до  $150 \cdot 10^9$ /л. Повторні введення імуноглобуліну назначаємо один раз в тиждень або через 2-4 тижні (після різкого зниження кількості тромбоцитів), 3-10 тижнів щоденно внутрішньовенні вливання на протязі п'яти днів.

Рекомендується поєднувати введення імуноглобуліну з глюкокортикоїдами. Низькі дози преднізолону малоефективні, а тривале їх використання сприяє переходу ІТП у хронічні форми. При автоімунних формах доцільно призначити імунодепресанти: 6-меркаптопурин, циклофосфан, вінкристин 1,5- 2 мг/м<sup>2</sup> один раз в 7 днів. Покази: рефрактерність до всіх видів терапії, часті рецидиви навіть після спленектомії.

Поскілки селезінка – орган, в якому здійснюються кооперативні імунні реакції на тромбоцити, в т.ч. формування гіперчутливості уповільненого типу, то спленектомія є ефективним методом лікування хвороби Верльгофа.

**Місцева терапія.** Носові кровотечі: тампонада 3% р-ном перекису водню, гемостатичною губкою.

*Планові операції:* за 1 міс. до операції назначають фітотерапію, за тиждень - епілрон-амінокапронову кислоту з андроксоном, фосфобіон з сульфатом магнію. В день операції в/в вводять 5% р-н  $\epsilon$ -амінокапронової кислоти в/м, андроксон 2 мл 0,025% за 1 год. до операції. Після операції епілрон-амінокапронову кислоту вводять в/в крап. 2-7 днів, андроксон в/м 2р. 6-7 днів (за показаннями).

При кровотечах різної локалізації призначають діцинон (етамзілат) 12,5% 2-4 мл через кожні 4-6 год., добензілат кальцію (доксіум)-0,25-0,5 x 3-4 рази в день; всередину тіосульфат магнію, 0,5x3р. перед їдою; серотонін 5-10 мг в 100-150 мл. фіз. р-ну в/в крап.

Трансфузії тромбомаси проводять по життєвих показаннях: профузні кровотечі, операції травматичні 3x10<sup>10</sup> тромб.на 10кг м.т. При аутоімунних тромбоцитопатіях переливання тромбомаси протипоказано.

Задовільний гемостаз при хірургічних втручаннях спостерігається при кількості тромбоцитів 50 000 в 1 мкл, і спонтанна кровотеча розвивається рідко, поки кількість тромбоцитів не знизиться до 10 000 20 000 в 1 мкл. У вітчизняній літературі критичною вважається кількість тромбоцитів 30 000 на 1 мкл

**Тромбоцитопатії** - група геморагічних діатезів, за яких виявляють спадкові або набуті порушення основних гемостатичних функцій тромбоцитів - адгезивності й агрегації. При цьому кількість тромбоцитів у крові залишається нормальною.

**Спадкові тромбоцитопатії:**

**1. Без порушення дезгрануляції тромбоцитів:** - **тромбастенія Гланцмана.** Спадкування - аутосомно-рецесивне. Причина - відсутність глікопротеїдів 2в і 3а в оболонці тромбоцитів. Патогенез - тромбоцити не взаємодіють з фібриногеном і не агрегують. *Ознаки:* петехії, носові кровотечі, маткові кровотечі (можуть бути смертельними)

**2. З порушенням реакції дезгрануляції**

Спадкування - аутосомно-рецесивне. Причина – порушення активності циклоксигенази, слабка активність контрактильних білків. Патогенез – відсутня агрегація при взаємодії з колагеном, відсутнє вивільнення гранул. *Ознаки:* петехії, носові кровотечі, маткові кровотечі

**3. З порушенням накопичення і вивільнення вмісту гранул** - *хв. Херджманського-Пудлака.* Причина – порушення накопичення щільних гранул (АДФ, адреналін, серотонін, Ca<sup>2+</sup>). Патогенез – відсутня агрегація при взаємодії з колагеном, вивільнення вмісту гранул. *Ознаки:* петехії, носові кровотечі, маткові кровотечі

**4. Порушення адгезії та агрегації тромбоцитів** - *Синдром Вілебранда-Юргенса.* Причина – дефіцит фактора Вілебранда. Патогенез – порушена адгезія тромбоцитів через дефіцит фактора 8.

- *Хв. Бернара Сульє: Причина* – відсутність глікопротеїду-1 на тромбоцитах. *Патогенез* – порушена взаємодія тромбоцитів з факторами Вілебранда, 5, 11. *Ознаки* – капілярні кровотечі, особливо небезпечні при статевому дозріванні чи пологах.

**5. Дефіцит та знижена доступність фактора 3: Тромбоцитопатія Боуе та Овена.** *Причина* - дефіцит фактора 3 тромбоцитів. *Патогенез* – відсутня взаємодія тромбоцитів з прокоагулянтами. *Ознаки:* петехії, носові кровотечі, маткові кровотечі

**6. Тромбоцитопатії, поєднані з іншими спадковими аномаліями**

- *Синдром Віскота-Олдріджа.* *Причина* – в тромбоцитах мало щільних гранул (АДФ, серотонін, адреналін,  $Ca^{2+}$ ), альфа-гранул (бета-тромбоглобулін, фібриноген, фібрoneктин, ростовий фактор). *Патогенез* – знижена адгезія та агрегація тромбо-цитів, порушене вивільнення гранул. *Ознаки:* геморагічний синдром проявляється рано, можуть бути смертельні кровотечі.

**Набута тромбоцитопатія.**

1. *Лейкози* - тромбоцити мають мало гранул через прискорене відшнурування, знижена адгезія і агрегація

2. *Нагромадження Ig M* –пошкодження рецепторів імунними комплексами, порушення взаємодії тромбоцитів з прокоагулянтами (імунні захворювання)

3. *Гіповітаміноз B12* – порушене вивільнення гранул

4. *Медикаментозні впливи.*

Медикаментозна тромбоцитопатія

Інгібітори утворення тромбоксану  $A_2$  :

-стероїдні протизапальні препарати

-нестероїдні протизапальні препарати (аспірин блокує агрегаційну властивість на 4-6 днів)

Стимулятори утворення та активності цАМФ

- папаверін

- еуфілін

- анаболічні стероїди

Антагоністи іонів Ca

- верапаміл

- ніфедіпін

Діагностика та лікування тромбоцитопеній та тромбоцитопатій – схожі.

**Стоматологічні аспекти тромбоцитопеній і тромбоцитопатій**

**Прояви у ротовій порожнині.** Дефіцит тромбоцитів та порушення судинних стінок призводять до виходу крові в сполучні та епітеліальні тканини шкіри та слизової оболонки, включаючи ротові, де створюють дрібні точкові крововиливи, які називаються петехіями, та більші ділянки, що називаються екхімозами. Тромбоцитарні або коагуляційні порушення з серйозно зміненим гемостазом можуть призвести до спонтанної кровотечі ясен. Постійна ротова кровотеча протягом тривалого часу сприяє відкладанню гемосидерину та інших продуктів розпаду крові на поверхні зубів, забарвлюючи їх у коричневий колір.

З огляду на зазначене, стоматологічні втручання у гострий період мають бути максимально ощадними. Доцільно перед складнішими процедурами направити пацієнта на загальний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів і коагулограму, а також проконсультуватися з його лікуючим гематологом. Слід приймати міри для попередження кровотеч під час стоматологічних втручань та бути готовими для екстреного медикаментозного гемостазу.

Невідкладна допомога при кровотечі в ротовій порожнині під час стоматологічних маніпуляцій: тампонада 3% р-ном перекису водню, гемостатичною губкою; андроксоном, епсілон-амінокапроною кислотою. Парентерально вводять гемостатики.

При виборі тактики, місця проведення процедури радять орієнтуватися на показник МНІ (МНС) – міжнародний нормалізований індекс (співвідношення). Зараз він визначається у більшості лабораторій в межах дослідження когулограми.



Спонтанна кровочеча з ясен у хворого на тромбоцитопенічну пурпуру

Стоматологічні процедури	Субоптимальний МНІ		Нормальний, бажаний МНІ			Надмірний МНІ
	Менш 1.5	1.5-2.0	2.0-2.5	2.5-3.0	3.0-3.5	Понад 3.5
Огляд. Рентгенографія, відбитки, ортодонція	безпечно	безпечно	безпечно	безпечно	безпечно	З насторогою і додатковими заходами
Відновлювальні процедури, надгінгівальна профілактика	безпечно	безпечно	безпечно	безпечно	безпечно	Стаціонар!
Комплексне відновлювальне лікування, скейлінг, ендодонтія	безпечно	безпечно	безпечно	безпечно	З насторогою і додатковими заходами	Стаціонар!
Гінгіопластика, біопсія. Видалення 1 зуба	безпечно	безпечно	безпечно	Обережно з додатковими заходами	З насторогою і додатковими заходами	Стаціонар!
Видалення декількох зубів,	безпечно	безпечно	З насторогою і додатковими заходами	З насторогою і додатковими заходами	З насторогою і додатковими заходами	Стаціонар!
Гінгівектомія, живлення одного імпланту, мінімальні періодонтальні втручання	безпечно	З насторогою і додатковими заходами	З насторогою і додатковими заходами	Стаціонар!	Стаціонар!	Стаціонар!
Видалення всіх або половини зубів	З насторогою і додатковими заходами	З насторогою і додатковими заходами	Стаціонар!	Стаціонар!	Стаціонар!	Стаціонар!

Вживлення декількох імплантів. Видалення багатьох	<i>З насторогою і додатковими заходами</i>	<i>Стаціонар!</i>	<i>Стаціонар!</i>	<i>Стаціонар!</i>	<i>Стаціонар!</i>	<i>Стаціонар!</i>
Лікування відкритих переломів, ортогнатична хірургія	<i>Стаціонар!</i>	<i>Стаціонар!</i>	<i>Стаціонар!</i>	<i>Стаціонар!</i>	<i>Стаціонар!</i>	<i>Стаціонар!</i>

**- Контрольні питання:**

1. Сучасна класифікація геморагічних захворювань і синдромів.
2. Етіологія і патогенез розвитку тромбоцитопеній, тромбоцитопатій, а також уражень інших компонентів системи гемостазу.
3. Скарги й анамнестичні дані, що свідчать про наявність у хворого тромбоцитопенії або іншого геморагічного захворювання.
4. Найбільш інформативні ознаки геморагічних захворювань і синдромів, що виявляються при об'єктивному і лабораторно-інструментальному дослідженні хворих.
5. Лікування геморагічних захворювань і синдромів.
7. Особливості проявів геморагічних захворювань у ротовій порожнині.
8. Особливості тактики стоматолога при геморагічних захворюваннях.

**19. ГЕМОФІЛІЇ А, В, С. ХВОРОБА ВІЛЛЕБРАНДА. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ. ТАКТИКА СТОМАТОЛОГА ПРИ ВТРУЧАННЯХ У РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ У ХВОРИХ НА ГЕМОФІЛІЮ**

*Гемофілія - важке спадкове генетичне захворювання, яке викликане вродженою відсутністю факторів зсідання крові і характеризується частими крововиливами в суглоби, м'язи і внутрішні органи.*

Крововилив в життєво важливі органи може привести до стану, небезпечного для життя хворого. Часті крововиливи в суглоби приводять до їх незворотних руйнувань і ранньої інвалідності.

**ГЕМОФІЛІЯ** є спадковою хворобою, зумовленою дефіцитом або молекулярними аномаліями одного з прокоагулянтів, які беруть участь в активації внутрішнього шляху зсідання крові.

***Виділяють:***

- *гемофілію А* – дефіцит фактора VIII зсідання крові (87-94 % хворих із загального числа хворих на гемофілію);
- *гемофілію В* – дефіцит фактора IX зсідання крові (6-13 %);
- *гемофілію С* – дефіцит фактора XI зсідання крові (1-2%)

Гемофілія А і В успадковується за рецесивним, зчепленим з Х-хромосою, типом, тому на неї хворіють тільки чоловіки. Жінки, успадковуючи Х-хромосому від батька, хворого на гемофілію та одну Х-хромосому від здорової матері, є кондукторами гемофілії. До гемофілій умовно відносять також генетично зумовлений дефіцит фактора XI, визначаючи його як гемофілію С або хворобу Розенталя, якою хворіють і чоловіки, і жінки.

У залежності від рівня дефіцитного фактора виділяють:

- тяжку форму захворювання – рівень фактора < 1,0 %;

- форму середньої тяжкості – рівень фактора — 1,1- 5,0 %;
- легку форму захворювання – рівень фактора > 5,0 %.

Деякі автори додатково виділяють ще “приховану” форму з рівнем фактора 15-50 %.

**Клініка.** Гемофілія, як правило, виявляється в дитячому віці підвищеною кровоточивістю при незначних травмах. Інколи хвороба виявляється в юнацькому або дорослому віці (при легких формах гемофілії). При зборі анамнезу слід звернути увагу на наявність геморагій у родичів хворого. Для гемофілії характерний так званий, “гематомний” тип кровоточивості – рясні та тривалі кровотечі при порізах та травмах, крововиливи в суглоби, виникнення підшкірних, міжм’язевих та внутрішньом’язевих гематом.

Перебіг хвороби характеризується періодами підвищеної кровоточивості, які чергуються з проміжками відносної клінічної ремісії.

Одним з характерних проявів гемофілії є тривалі рецидивні кровотечі після травм та операцій, порізів, причому значна кровотеча може початися через декілька годин після операції чи травми.

Найчастішим проявом гемофілії є крововиливи у *великі суглоби кінцівок* (найчастіше в колінні, рідше - кульшові, ліктеві, плечові). Часто гемартрози пов’язані з незначною травмою, неадекватною до величини крововиливу.

У результаті рецидивних гострих гемартрозів розвивається хронічний геморагічно-деструктивний остеоартроз: суглоб збільшується в об’ємі, деформується, рухомість його обмежена), що стає причиною інвалідизації.

*Гематоми* найчастіше локалізуються в ділянці м’язів, які несуть найбільшу статичну загрузку (здухвинно-поперековий, чотирьохголовий м’яз стегна, трьохголовий м’яз стегна, м’язи гомілки). Обширні гематоми можуть супроводжуватися компресією оточуючих тканин. Гематоми, які стискають нервові стовбури або м’язи, викликають порушення чутливості, атрофію м’язів і контрактури. Можливі патологічні переломи довгих трубчатих кісток внаслідок атрофічних та кістозних змін, які також супроводжуються обширними розшаровуючими гематомами. При крововиливах в ділянку здухвинного м’яза формується згинальна контрактура стегна. Обширні крововиливи в м’язі тканини підщелепної ділянки, ший, зіву і глотки створюють небезпеку стенозування верхніх дихальних шляхів та асфіксії.

*Гематурія* може виникати спонтанно або у зв’язку з травмами поперекової ділянки і може супроводжуватися дизуричними явищами, приступами ниркової коліки, обумовленими утворенням згустків крові у сечовидільних шляхах. При обстеженні можуть бути виявлені нефрологічні порушення, такі як нирковий капілярний некроз, гідронефроз, пієлонефрит. Макрогематурія у пацієнтів з гемофілією обумовлена наявністю конкрементів в сечовому міхурі, пієлоектазією, гідронефрозом. Причину гематурії вдається виявити не завжди.

*Шлунково-кишкові кровотечі* у пацієнтів з гемофілією бувають спонтанними або можуть провокуватися прийомом ацетилсаліцилової кислоти, інших нестероїдних протизапальних препаратів. Крім того, джерелом кровотечі можуть бути латентні виразки шлунку і дванадцятипалої кишки, також ерозивні



гастрити, гемороїдальні вузли. Крововиливи у брижу та сальник можуть імітувати гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини (гострий апендицит, кишкову непрохідність і т.д.)

*Крововиливи в головний та спинний мозок та їх оболонки при гемофілії* виникають частіше у зв'язку з травмою. В окремих випадках причиною таких кровотеч може бути гіпертонічний криз та прийом деяких препаратів. Поява вогнищевої симптоматики у пацієнта з гемофілією, який переніс травму голови, потребує невідкладного призначення антигемофільних препаратів, лікування в умовах стаціонару і можливого проведення хірургічного втручання.

У дитячому віці частими проявами гемофілії є зовнішні кровотечі при пошкодженні язика, слизової оболонки ротової порожнини, кровотечі в товщу шкіри та підшкірну клітковину (синці). Перебіг гемофілії може ускладнюватись після перенесених інфекційних захворювань, які провокують кровотечі різної локалізації. За статистичними даними частота найбільш характерних ускладнень гемофілії становить:

- гемартрози - 70-80%,
- гематурія - 14-30%,
- міжм'язеві (внутрішньом'язеві) гематоми - 10-20%,
- шлунково-кишкові кровотечі - 7-10%,
- крововиливи в центральну нервову систему - до 5%.

#### ***Основні принципи консервативного лікування:***

##### ***Невідкладна допомога:***

- забезпечити спокій у найменш хворобливому положенні;
- прикласти лід;
- якщо крововилив стався у суглоб нижніх кінцівок, то потрібно її припідняти;
- за можливості зафіксувати суглоб;
- при крововиливах у суглоби верхніх кінцівок необхідно застосувати підтримуючу пов'язку.

Під час застосування холоду до суглобу, в який стався крововилив, необхідно пам'ятати наступне:

- застосовувати холод не більше 10-15 хвилин. Після цього необхідно почекати не менш 30 хвилин, щоб відновилася нормальна температура шкіри;
- для захисту шкірного покриву обов'язково під будь-який вид компресу підкладати тканину;
- оглядати шкіру необхідно після будь-якої маніпуляції;
- при накладанні компресу дитині, його температура не повинна бути дуже холодною або дуже гарячою, тому що шкіра дитини чутливіша, ніж шкіра дорослого.

##### ***Заборонено:***

- лікувати теплом або холодом, якщо є на шкірі відкриті рани;
- застосовувати холодні компреси, якщо порушена мікроциркуляція крові або розвинувся васкуліт;
- користуватися кремами, засобами для розтирання або лосьйонами, якщо застосовується лікування теплом або холодом;
- при прийомі душу або ванни користуватися занадто гарячою водою;

- допускати, щоб температура була занадто холодна або занадто гаряча.

Найкраще, якщо шкіра після процедури стане лише слаборожевою. Якщо шкіра стала темно червоною або покрилася блідими або червоними плямами, то це може бути ознакою її переохолодження або перегріву.

Для запобігання крововиливів у колінні суглоби можна одягати наколінники. Наколінник повинен фіксувати суглоб але не перетискати судини. Перед придбанням наколінника необхідно провести вимір об'єму суглоба і підібрати його відповідно до розміру. Крім того для запобігання крововиливам можна використовувати спеціальні пов'язки для суглобів.

При гострому гемартрозі, коли суглоб набрякає, відбувається спазм м'язів або його запалення, тому важливим є своєчасне накладання шини (тутора) в функціонально вигідному положенні. Можна використовувати як шини промислового виробництва, так і виготовлені із підручного матеріалу.

Корекція деформованої ділянки тіла в результаті крововиливу не повинна робитися до того часу, поки не буде зупинена кровотеча.

Під час крововиливів у суглоби хворі відчувають сильний біль. Тому замісну терапію потрібно розпочати якомога раніше. Не варто зловживати знеболюючими препаратами. В подальшому це може призвести до наркотичної залежності.

Варто уникати препаратів, що містять аспірин або інші інгредієнти, які впливають на систему зсідання крові та агрегацію тромбоцитів! Нестероїдні протизапальні препарати (що застосовуються для лікування артриту) необхідно застосовувати при гемофілії обережно, тому що вони можуть впливати на плазмову та тромбоцитарну ланки системи зсідання крові так само як і аспірин. Їх необхідно застосовувати тільки після їжі, а якщо спостерігається порушення функції шлунково-кишкового тракту, то взагалі припинити прийом.

Як допоміжний народний засіб при відсутності фармацевтичних препаратів для розсмоктування крововиливу на суглоб можна застосовувати компреси із свіжого капустиного листа.

При гемартрозі із значним збільшенням суглоба, різко вираженому больовому синдрому показана його пункція.

**Гематоми.** Не можна передбачити, як розвиватиметься гематома, наскільки велика вона буде, чи буде вона здавлювати якісь органи чи ні. Тому будь-яку гематому потрібно розцінювати як потенційно небезпечну і вживати відповідні заходи. Крововиливи в м'язи і м'які тканини особливо небезпечні, якщо здійснюються в закриті простори.

Саме тому хворим на гемофілію категорично заборонені внутрішньом'язеві ін'єкції.

При травматичному пошкодженні м'яких тканин можна прикласти холод, хоча користуватися ним треба обережно. Краще його застосовувати безпосередньо після травми. Лікування гематом включає негайне введення концентратів дефіцитних факторів зсідання крові.

**Препарати замісної терапії.** Найбільш ефективним при лікуванні гемофілії є постійне введення в організм хворого відсутнього фактора

зсідання крові, так само як, наприклад, інсуліну при цукровому діабеті. Враховуючи особливості фармакокінетики препарату, його необхідно вводити 2 рази на добу. Проте на практиці введення найчастіше здійснюють лише при кровотечі, в максимально короткий термін. Субстанції, що містять фактор зсідання крові, за збільшенням концентрації можна розташувати в наступному порядку: плазма, кріопреципітат, високоочищений антигемофільний препарат. Свіжозаморожена плазма (СЗП) містить усі фактори зсідання крові, у тому числі фактор VIII і фактор Віллебранда.

Кріопреципітат. У 1959 р. Pool і Robinson показали, що фактор VIII можна отримувати шляхом кріопреципітації, осаджуючи його із свіжозамороженої плазми при центрифугуванні на холоді. Препарат випускається в замороженому вигляді, містить фактор VIII, фактор Віллебранда, фібриноген, фібрoneктин, імуноглобулін А і G, фактор XIII.

**Використовувати кріопреципітат для хворих на гемофілію В не рекомендується, тому що в ньому відсутній фактор IX і він не дає клінічного ефекту.**

Препарати фактора IX одержують із плазми людини, або на основі гібридомної технології. Існують наступні препарати, що вміщують фактор IX: препарати протромбінового комплексу (ППК), власне концентрат фактора IX і антиінгібіторний протромбіновий комплекс (АШК) або активовані препарати протромбінового комплексу (АППК).

НовоСевен (Vila) - рекомбінантний препарат, випускається фірмою НовоНордіск (Данія). Особливістю фактора Vila є те, що він діє тільки в місці пошкодження, оскільки активує фактор X та Xa, після утворення комплексу із тканинним фактором минаючи фактори VIII та IX. Показаннями до застосування є інгібіторні форми гемофілії А та В. Клінічний ефект після застосування НовоСевена настає безпосередньо після введення.

Концентрати фактора VIII, Імунат (Бакстер – США), препарати фактора IX, препарат Фейба ТІМ 4 імуно (Бакстер - США), Рекомбінат (Бакстер – США) – рекомбінантні препарати отримані шляхом гібридомної технології.

В даний час у світі прийняті наступні види лікування:

*Лікування «за вимогою»/«кризове»* - препарати вводять при перших ознаках кровотечі в умовах лікувальної установи (закладу).

*Лікування в домашніх умовах* - введення фактора поза медичною установою або закладом без нагляду медперсоналу. Всі записи про лікування потрібно зберігати у щоденнику трансфузій. Переваги лікування в домашніх умовах:

- лікування кровотечі починається швидко, тобто зберігаються суглоби, а це запорука не перетворитися в інваліда;
- рідше відвідування лікарні;
- якщо вчасно зупинена кровотеча - не потрібно терпіти біль;
- не потрібні знеболюючі препарати;
- відсутні пропуски роботи чи занять в школі;
- збільшується фізична і соціальна активність.

*Профілактичне лікування* - препарати вводять "завчасно" для попередження кровотеч і крововиливів:

- Одноразова профілактика - препарат вводять перед подією, яка збільшує ризик кровотечі.
- Профілактика на обмежений період - препарат вводиться в певний період часу для зниження частоти кровотеч.
- Тривале профілактичне лікування - регулярне введення препарату для попередження кровотеч і розвитку гемофілічних артропатій.

### ***Стоматологічні аспекти гемофілії.***

*Кровотечі з ротової порожнини.* Одне з частих місць кровотечі - ротова порожнина. Більшість причин кровотеч пов'язана прорізуванням та зміною зубів. Також, травмування слизової оболонки може відбуватися під час їжі внаслідок проблем з прикусом. Велику проблему представляє карієс зубів.

Слизова оболонка ротової порожнини добре кровопостачається. Крім того, постійна дія слини, їжі, паління сприяють тривалим кровотечам. У порожнині рота знаходиться велика кількість різних мікроорганізмів, що веде до частих ускладнень гнійного характеру.

Гематоми можуть виникати також і у ротовій порожнині. Небезпека таких гематом у тому, що вони можуть ускладнювати дихання, перекриваючи дихальні шляхи, що може загрожувати життю. У разі кровотечі та появи гематом в ротовій порожнині і глотці необхідно терміново звернутися за медичною допомогою.

Середня частота для гемофіліка - 29,1 кровотеч на рік, з яких 9% стосувалися ротової порожнини. Локалізація ротових кровотеч наступна: вуздечка і губи - 60%; язик - 23%; слизова оболонка щік - 17%; ясна та піднебіння - 0,5%.



Хвороба Віллебранда. двотижнева кровотеча з

Кровотечі найчастіше спричинені травматичними ушкодженнями, але їх можуть провокувати погана гігієна порожнини рота та ятрогенні фактори. Більшість незначних ротових кровотеч з ясен або зубної пульпи можна контролювати місцевими засобами.

Оцінка стану зубних захворювань у дітей з важкою гемофілією показала значно нижчу поширеність карієсу та нижчі показники зубного нальоту порівняно з відповідними здоровими контролями.

Гемартроз є загальним ускладненням у гемофіліків у вагових суглобах, але він рідко зустрічається в скронево-нижньощелепному суглобі.

### ***Фактори ризику розвитку захворювань порожнини рота.***

- Для хворих з порушенням зсідаючої системи крові важливо, щоб лікування здійснювалося в тісній співпраці між лікарем-гематологом та стоматологом.

- Спостереження за станом порожнини рота у дітей з підвищеною кровоточивістю слід починати відразу, як тільки у них прорізуються зуби.
- Слід уникати ін'єкцій, хірургічних втручань, особливо тих, що пов'язані з операціями на кістковій тканині (екстракція зуба, установка імплантатів), а також місцевої блокади анестезуючими препаратами, оскільки вони можуть викликати кровотечу.
- Для того, щоб у майбутньому попередити проблеми, пов'язані з нерівним зростанням третіх молярів і інших постійних зубів, рекомендується провести всебічне обстеження порожнини рота у 12-13 років.
- Для людей з легкою або середньою формами тяжкості гемофілії, консервативне лікування зубів може бути виконане під прикриттям антифібринолітиків (транексамової або епсілон-амінокапронової кислоти), проте, подібні процедури повинні проводитися після консультації у гематолога.

*Зміни у стоматологічному лікуванні* пацієнтів з порушеннями згортання крові залежать від типу та інвазивності стоматологічної процедури, а також від типу та важкості порушення згортання крові.

#### *Контроль болю*

Існує безліч методів для контролю болю у пацієнтів з коагулопатіями. Оцінка больового порогу пацієнта і інвазивності стоматологічної процедури дозволяє вибрати ефективний підхід до лікування. Деякі пацієнти обирають лікування без анестезії. Внутрішньовенна седація діазепамом та аналгезія за допомогою оксиду азоту/кисню, які використовуються для контролю тривоги, значно знижують або повністю усувають потребу в місцевій анестезії.

Внутрішньопульпарна анестезія є безпечною та ефективною після доступу для видалення пульпи. Ін'єкції у періодонтальну зв'язку та ясеневі сосочки можна виконувати з невеликим ризиком, якщо їх вводити повільно та в мінімальному об'ємі. За можливості, радять використовувати анестезуючі розчини з вазоконстрикторами, такими як адреналін. У пацієнтів з легким захворюванням можна спробувати щічні, губні та тверді піднебінні ін'єкції для верхніх зубів, з повільною ін'єкцією та місцевим тиском на місце ін'єкції протягом 3-4 хвилин без накладення. Якщо розвивається гематома, слід прикласти лід до області для стимуляції вазоконстрикції та відправити у спеціалізований підрозділ для введення замісних факторів у невідкладному порядку.

Блокадні ін'єкції, які використовують у стоматології, включаючи нижньощелепні, задні верхньощелепні, інфраорбітальні, язикові та (в меншій мірі) довгі щічні, вимагають мінімального рівня коагуляційних факторів - у межах 20-30%. Ці ін'єкції розміщують анестезуючі розчини у високоваскуляризованій пухкій сполучній тканині без чітких меж, де можлива поява розшарувальної гематоми. Витікання крові в м'які тканини орофарингеальної області у гемофіліків може спричинити значне набрякання, біль, дисфагію, обструкцію дихальних шляхів та серйозний ризик смерті від асфіксії, тому радять перед подібними процедурами вводити профілактично замісні ліки.

Стоматологічне лікування в операційній під загальною анестезією може бути доцільним, коли обширні процедури вимагають численних дорогих інфузій факторів, або незмога співпрацювати і тривога хворого перешкоджають амбулаторному лікуванню. Хоча оральна ендотрахеальна інтубація створює виклики для стоматолога, вона є кращою за назальну ендотрахеальну інтубацію, яка має ризик викликати важко контрольовану носову кровотечу.

Використання аспірину та інших НПЗП для контролю болю протипоказано у пацієнтів з кровоточивими розладами через їхнє інгібування функції тромбоцитів та посилення епізодів кровотечі.

#### *Профілактична та пародонтальна терапія*

Здоров'я пародонту має критичне значення для гемofilіків з двох основних причин: (1) гіперемічні ясна сприяють спонтанним та індукованим кровотечам ясен та (2) пародонтит є головною причиною захворювань зубів, що вимагають екстракції.

Люди з кровоточивими діатезами незвично схильні до нехтування гігієною порожнини рота через страх викликання кровотечі зубною щіткою. Проте, навпаки - гігієна порожнини рота може бути здійснена без ризику значної кровотечі. Рутинно можна виконуватися пародонтальне зондування, над'ясеневий скейлінг та полірування. Обережний субгінгівальний скейлінг рідко вимагає замісної терапії. Сильно запалені та набряклі тканини найкраще спочатку лікувати полосканням хлоргексидином або ручними інструментами для дозволу усадки ясен перед глибоким скейлінгом. Глибокий субгінгівальний скейлінг та планування коренів повинні виконуватись по квадрантах для зменшення площі ясен, що піддається потенційній кровотечі. Локальний тиск та антифібринолітичні ополіскувачі після лікування зазвичай успішно контролюють будь-яке тривале витікання крові. Місцева блокова анестезія, необхідна для скейлінгу, може вимагати підвищення рівня коагуляційних факторів на 30% і більше; хірургічні пародонтальні процедури вимагають підвищення дози циркулюючих факторів до 50% та використання антифібринолітиків після лікування. Пародонтальний перев'язувальний матеріал допомагає гемостазу та захищає хірургічне місце; однак він може бути зміщений сильною кровотечею або утворенням субперіостальної гематоми.

*Відновлювальна та протезна терапія.* Загальні відновлювальні та протезні процедури не призводять до значної кровотечі. Рекомендується використовувати кофердам для мінімізації ризику порізу м'яких тканин в операційному полі. Уникнення утворення екхімозів і гематом через використання високошвидкісних евакуаторів або слиновідсмоктувачів. Необхідно ретельно вибирати зубний затискач, щоб не травмувати ясна. Можна використовувати матриці, клини та гемостатичну ретракційну нитку з обережністю для захисту м'яких тканин і покращення візуалізації при необхідності субгінгівального розширення порожнини.

*Ендодонтична терапія* часто є вибором лікування для пацієнта з важким порушенням згортання крові. Загалом, до лікування кореневих каналів протипоказань немає, за умови, що інструментування не виходить за межі

верхівки кореня. Також слід уникати заповнення за межами верхівкового ущільнення.

Застосування епінефрину внутрішньопульпарно до верхівкової області зазвичай успішно забезпечує гемостаз. Ендодонтичні хірургічні процедури теж потребують замісної терапії факторів згортання.

*Ортодонтичне лікування* можна проводити з невеликими змінами. Потрібно бути обережним, щоб уникнути порізів слизової оболонки від ортодонтичних кілець, брекетів та дротів. Кровотеча від незначних порізів зазвичай припиняється при місцевому тиску. Для пацієнта з високою ймовірністю кровотечі від хронічного подразнення тканин краще підходять фіксовані ортодонтичні апарати.

*Догляд за зубами.* Захворювання порожнини рота можуть викликати негативний вплив на загальний стан здоров'я, а у хворих з підвищеною кровоточивістю, тяжкі кровотечі. Хірургічні втручання, такі як видалення зубів і деякі місцеві ін'єкції анестезуючих засобів можуть викликати кровотечу протягом декількох днів або тижнів, зупинити яку шляхом тампонади не завжди можливо, такі кровотечі можуть бути небезпечними для життя. Оскільки кровотеча після втручання в ротовій порожнині пацієнта може викликати тяжкі ускладнення, хворі на гемофілію та інші коагулопатії - "специфічна" група при наданні стоматологічної допомоги.

*Профілактика захворювань порожнини рота.* Захворюванням порожнини рота можна запобігти, якщо навчити хворого:

- дотримуватися правил харчування - зменшення частоти прийому і кількості цукру;
  - відмовитися від паління;
  - використовувати їжу, багату на фтор;
  - стежити за гігієною порожнини рота (чищення зубів двічі на день).
- Основними причинами карієсу є рафіновані вуглеводи і цукор, за винятком свіжих фруктів і овочів. Важливішою є частота вживання вуглеводів, ніж їх кількість. Часте вживання солодоців, особливо між прийомами їжі, приводить до збільшення пошкодження емалі зубів. Так, щоб зменшити зубний наліт і попередити розвиток карієсу, важливо обмежити себе в солодкому, принаймні не вживати солодоці поза їдою.

*Як правильно чистити зуби за гемофілії?* Зуби потрібно чистити 2 рази на день, вранці і ввечері, якісною зубною пастою і м'якою щіткою. Доведено: зубні пасти, що містять триклозан, і хлоргексидин, захищають від розвитку періодонтиту і зубного нальоту, не викликаючи шкідливих побічних реакцій. Пасти, що містять фосфати, допомагають запобігти утворенню зубного каменя, але у деяких з них є небезпечні побічні дії.

*Хвороба Віллебранда (ХВ) - автосомно-домінантний спадковий геморагічний діатез із групи коагулопатій, обумовлений порушенням синтезу або якісними аномаліями компонента VIII чинника - фактора Віллебранда - і пов'язаного з ним антигена.*

*Етіологія і патогенез.* В основі хвороби Віллебранда - порушення синтезу основного кофактора фактора VIII, який називають фактором Віллебранда, або ристоцетин-кофактором.

Фактор VIII циркулює в крові як протеїновий комплекс, що складається з однотипних субодиниць. У кожній із них є частини з коагулянтною активністю (VIIIк), активністю фактора Віллебранда (VIII.ФВ), основний антиген комплексу (VIII.АГ), антиген коагулянтної частини комплексу (VIII.АГ), вуглеводна і білкова частини. Фактор Віллебранда регулює синтез коагулянтної частини фактора VIII, а також контролює адгезивну функцію тромбоцитів. Міститься фактор Віллебранда не лише в складі фактора VIII, а й у гранулах тромбоцитів і в ендотелії судин, де він синтезується. При зменшенні вмісту фактора Віллебранда знижується коагулянтна активність фактора VIII, що є причиною порушення згортання крові, знижується адгезивність тромбоцитів, а також ристоцетин-агрегація тромбоцитів при нормальній агрегації на тромбін, АДФ та інші агрегуювальні агенти. Таким чином, кровоточивість при хворобі Віллебранда зумовлена порушеннями в коагуляційній і тромбоцитарно-судинній фазі гемостазу.

Хворобу Віллебранда можна вважати набутою, якщо її початок припадає на старший вік та відсутні анамнестичні дані про сімейно-спадковий характер. У такому разі патогенез хвороби пов'язаний з автоімунними порушеннями, переважно із синтезом антитіл до фактора Віллебранда або появою циркулюючого інгібітора фактора VIII, який нейтралізує активність фактора Віллебранда. Синдром набутої хвороби Віллебранда описано при системному червоному вовчаку, гіпернефромі, лімфопроліферативних захворюваннях.

**Клінічна картина.** Геморагічний синдром виявляють у дітей раннього віку. Вираженість кровоточивості буває різною. Спостерігають форми, що проявляються петехіально-плямистими геморагіями на шкірі, носовими кровотечами, кровотечами внаслідок травм, порізів і мають порівняно легкий перебіг. У деяких хворих кровоточивість різко виражена, бувають часті, повторні маткові, шлунково-кишкові, носові кровотечі, гематурія, утворюються масивні гематоми в м'яких тканинах і внутрішніх органах. Рясні кровотечі виникають під час тонзилектомії, екстракції зубів, апендектомії та інших оперативних утручань.

Вираженість і характер кровоточивості різні залежно від міри дефіциту фактора Віллебранда. Підшкірні крововиливи, що виникають спонтанно або після травм, зазвичай неглибокі, безболісні. При важких формах можуть виникати великі, напружені, хворобливі гематоми, що нагадують такі при гемофілії. Характерні тривалі маткові кровотечі, вони погано піддаються лікуванню і посилюються за наявності внутрішньоматкових контрацептивів. Менорагії можуть бути одним з основних проявів захворювання, яке довге залишається нерозпізнаним. Часто виникають носові кровотечі. Крововиливи в суглоби спостерігаються рідко і не супроводжуються розвитком остеоартрозів. Хвороба може поєднуватися з телеангіектазіями, іншими судинними і сполучнотканинними дисплазіями (гіпермобільність суглобів, підвивихи, підвищена розтяжність шкіри, пролапс стулок мітрального клапана). Масивні



носові, маткові кровотечі можуть призводити до розвитку постгеморагічної анемії. Кількість тромбоцитів зазвичай в межах норми.

**Діагностика.** Хворобу Віллебранда діагностують на підставі клінічної картини (змішаний мікроциркуляторно-гематомний тип кровоточивості), даних сімейно-спадкового анамнезу, змін лабораторних показників.

**Коагулограма:** для хвороби Віллебранда характерне подовження часу кровотечі, зниження адгезивності тромбоцитів і зниження їх агрегації під впливом ристоцетину (залишається нормальною під впливом АТФ, адреналіну, тромбоксану). Протромбіновий і тромбіновий час в межах норми.

Найінформативнішим є *кількісне визначення* фактора Віллебранда.

Необхідно дослідження показників гемостазу в динаміці: в період виражених геморагій і при їх зменшенні. Діагноз підтверджується зниженням активності фактора Віллебранда в плазмі або в тромбоцитах. Існує декілька варіантів хвороби Віллебранда, що характеризуються різними порушеннями гемостазу, верифікація яких повинна проводитися в спеціалізованих відділеннях і лабораторіях.

**Лікування.** Принципи лікування - ті самі, що й для гемофілії А. Основним методом лікування геморагічного синдрому є замісна трансфузійна терапія препаратами, що містять фактор VIII (кріопреципітатом, антигемофільною плазмою, очищеними концентратами фактора VIII). Доза і кратність введення препаратів менша, ніж при гемофілії (15 ЕД/кг один раз в 1-2 дні).

При легких формах захворювання ефективні  $\epsilon$ -амінокапронова кислота, транексамова кислота (особливо при менорагіях). Препарат Аргінін-Вазопресин при внутрішньовенному або інтраназальному застосуванні підвищує рівень фактора Віллебранда в крові, і у деяких хворих послабляє кровоточивість.

**Прогноз.** За умови проведення своєчасної адекватної терапії прогноз при цьому захворюванні сприятливий. Хворі непрацездатні в період загострення геморагічного синдрому.

Інші спадкові коагулопатії (дефіцит фактора VII, XII, XI, V, фібриногену і протромбіну) зустрічаються значно рідше, успадковуються здебільшого автосомно-рецесивно, характеризуються незначною або помірно вираженою кровоточивістю. Всі вони діагностуються за допомогою коагулологічних тестів.

**- Контрольні питання:**

1. Гемофілії (А, В, С) та інші спадкові та набуті коагулопатії. Визначення, класифікація.
2. Клінічні прояви, перебіг гемофілій та хвороби Віллебранда.
3. Діагностика гемофілій та хвороби Віллебранда
4. Принципи лікування та профілактики гемофілій та хвороби Віллебранда
5. Особливості проявів у ротовій порожнині при гемофіліях та хворобі Віллебранда
6. Тактика стоматолога при втручаннях у ротовій порожнині у хворих на гемофілію.

## **20. ГЕМОРАГІЧНИЙ ВАСКУЛІТ (ХВОРОБА ШЕНЛЯЙН-ГЕНОХА). ВАЗОПАТІЇ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ. ПРОФІЛАКТИКА І ОСОБЛИВОСТІ ЗУПИНКИ КРОВОТЕЧ ПРИ ВАСКУЛІТАХ ТА ВАЗОПАТІЯХ У СТОМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ**

*Системні васкуліти* - це гетерогенна група захворювань, основною морфологічною ознакою яких є запалення судинної стінки, а спектр клінічних проявів залежить від типу, розміру, локалізації ураження судин і тяжкості супутніх запальних порушень

У залежності від механізму розвитку вазопатії поділяються на 2-і групи:

- а) запальні вазопатії (васкуліти);
- б) диспластичні вазопатії - ураження судин, пов'язані із структурною неповноцінністю судинної стінки.

- *Запальні вазопатії* у залежності від причин поділяються на:

- 1) *інфекційні васкуліти* - є проявом:
  - а) вірусних геморагічних гарячок,
  - б) висипного тифу,
  - в) сепсису;
- 2) *імунні васкуліти* - є проявом алергічних реакцій III типу і зустрічаються при:
  - а) системному червоному вовчуку,
  - б) вузликовому периартеріїті,
  - в) геморагічному васкуліті (хвороба Шенляйн - Геноха);
- 3) *інфекційно-імунні васкуліти* (поєднують обидва попередніх механізми).

*За калібром уражених судин васкуліти поділяють на:*

1. *ураження судин великого калібру*
  - гігантоклітинний (скроневий) артеріїт
  - Артеріїт Такаюсу (неспецифічний аортоартеріїт)
2. *Ураження судин середнього калібру*
  - вузликовий периартеріїт
  - хвороба Кавасаки
3. *ураження судин дрібного калібру з вікладенням імунних комплексів*
  - гіперсенситивний васкуліт
  - васкуліт Шенляйн-Геноха
  - хвороба Бехчета
  - есенціальний кріоглобулінемічний васкуліт
4. *ураження судин дрібного калібру без вікладення імунних комплексів*
  - гранулематоз Вегенера
  - синдром Чарга (Чарджа) - Стросса
  - мікроскопічний поліангіїт

*Первинні васкуліти* є самостійними хворобами, і невід'ємна риса цих захворювань - запалення стінки кровоносних судин, яка виявляється в усіх без винятку захворілих.

*Вторинний васкуліт* (вазопатії) розвивається як елемент іншого захворювання і може розглядатися або як факультативне, необов'язкове, його прояв, або як ускладнення. Прикладом можуть служити багато інфекційних хвороб: скарлатина, висипний тиф, менінгіт, сепсис; а також шкірні захворювання, такі як псоріаз. Іноді васкуліт може бути одним із проявів злоякісної пухлини того чи іншого органу, у цих випадках він також буде вторинним, оскільки після успішного хірургічного, променевого або хіміотерапевтичного лікування пухлини, як правило, зникає без будь-якого спеціального лікування.

Маніфестації у ротовій порожнині найчастіше трапляються при васкулітах Шенляйн-Геноха, Чарга-Стросса, гранулематозі Вегенера

**Геморагічний васкуліт (ГВ), IgA-асоційований васкуліт** (*vasculitis haemorrhagica*; хвороба Шенляйн – Геноха, застаріла назва – геморагічна пурпура) - хвороба з групи геморагічних діатезів, в основі якої лежить асептичне пошкодження ендотелію мікросудин циркулюючими імунними комплексами, що виявляється поширенням мікротромбозів, геморагіями, розладами мікроциркуляції - одночасним ураженням дрібних судин в шкірі, суглобах, ШКТ і нирках.

**Епідеміологія.** ГВ зустрічається нерідко. Хворіють частіше хлопчики, однак ГВ зустрічається у всіх вікових групах. Пік щорічної захворюваності - весною.

**Патоморфологія.** Характерно системне ураження дрібних судин, що супроводжується крововиливами в шкіру, підслизову оболонку і субсерозні області з виразками і проривом стінки кишки. У нирках спостерігаються ознаки вогнищового або дифузного гломерулонефриту.

Майже у 2/3 хворих, особливо дітей, є зв'язок з перенесеними респіраторними захворюваннями, стрептококовими інфекціями (ангіна, скарлатина), з підвищенням титрів протистрептококових антитіл. У ряду хворих захворювання в часі пов'язано з харчовою і медикаментозною алергією. Описано розвиток ГВ після вакцинації, охолодження, укусів комах. Велика кількість факторів зовнішнього середовища дозволяє надавати їм роль провокують захворювання впливів.

**Патогенез** пов'язують з імунними порушеннями. В активній фазі хвороби виявляють підвищення в сироватці крові і стінці кровоносних судин шкіри IgA, в нирках - також IgA і С3-компонент комплементу. IgA-імунні комплекси, зв'язуючись з рецепторами на нейтрофілах, активують альтернативний шлях комплементарного каскаду. Саме з відкладенням імунних комплексів пов'язані запалення судин, підвищення їхньої проникності, набряк і розвиток пурпури різної локалізації. Ці зміни мікроциркулярного русла при ГВ супроводжуються зміною агрегації крові, ДВЗ-синдрому у ряду хворих при гострому перебігу хвороби.

**Клінічна картина.** *Симптоми геморагічного васкуліту:* Захворювання проявляється, як правило, тріадою ознак: геморагічними висипаннями на шкірі, які пальпуються (пурпура – рис. 62, 63), артралгіями та(або) артритом

(переважно великих суглобів) і абдомінальним синдромом, який відзначається майже у 2/3 хворих. При наявності останніх двох ознак зазвичай спостерігається підвищення температури тіла.

*Початкові висипання на шкірі* є еритематозними, іноді це сверблячі папули, що розташовуються на розгинальній поверхні кінцівок, частіше на ногах, сідницях, рідко на тулубі. У подальшому папули перетворюються на типову пурпуру, що проходить усі стадії розвитку аж до гіперпігментації, яка зберігається тривалий час. У важких випадках розвиваються ділянки некрозів, що покриваються кірочками.

Ураження шкіри виявляються у 100% випадків і їх розглядають як основний критерій для діагностики.

*Ураження суглобів* спостерігається більш ніж у 2/3 хворих. Зазвичай в процес втягуються великі суглоби. Хворих можуть турбувати тільки артралгії різної інтенсивності - від ломоти до найгострішого болю, що призводять до знерухомлення, або поліартрит, обумовлений періартритом і синовітом. Характерні летючість і симетричність ураження.

*Абдомінальний синдром* (черевна пурпура) зазвичай розвивається у дітей, він характеризується болями по типу кишкової коліки, що локалізуються навколо пупка, але нерідко і в інших відділах живота - в правій клубовій області, правому підребер'ї, епігастрії, симулюють апендицит, холецистит, панкреатит. Одночасно спостерігається типова картина абдомінального синдрому - блідість шкіри, запалі очі, загострені риси обличчя, суха мова, симптоми подразнення очеревини. Хворі звичайно лежать на боці, скорчившись, притиснувши ноги до живота, або кидаються в ліжку. Болі в животі можуть бути нечіткими, без певної локалізації, і хворі згадують про них лише при розпиті. Одночасно з кількою часом з'являються кривава блювота, рідкий стілець, нерідко з прожилками крові. Пальпація живота завжди підсилює біль, виявляючи ознаки ураження очеревини. Все розмаїття черевної пурпури можна укласти в наступні варіанти: - типова кишкова колька (абдомінальний синдром, що симулює апендицит або прорив кишки). Хворі з абдомінальним синдромом повинні спостерігатися терапевтом і хірургом, щоб у разі необхідності своєчасно вирішити питання про операцію. Не так рідко в патологічний процес втягуються нирки, розвивається гематуричний гломерулонефрит внаслідок ураження капілярів клубочків. За вираженістю патологічного процесу гломерулонефрит може протікати різноманітно - від ізольованого сечового синдрому до дифузного гломерулонефриту гіпертонічного або змішаного типу, рідко з нефротичним синдромом. Зазвичай спостерігають сприятливий перебіг гломерулонефриту.

Клінічні ознаки ураження ЦНС, геморагічні пневмонії, міокардити і серозити спостерігаються рідко і розпізнаються при спеціальних методах дослідження.

*Виділяють 4 форми хвороби:*

- проста,
- ревматоїдна,
- абдомінальна,

- блискавична.

Проста форма протікає з петехіальними і геморагічними висипаннями. При ревматоїдній формі відзначається припухлість суглобів. Абдомінальна форма характеризується болями в животі, що нагадують гостру кишкову непрохідність, іноді спостерігається кривава блювота або пронос. При блискавичній формі геморагії носять зливний характер, часто покриваються виразками. У зв'язку з цим з'являються крововиливи в шлуночки мозку, гострі виразки шлунково-кишкового тракту, які можуть ускладнитися перфорацією. У нирках можуть виявлятися зміни, аналогічні ексудативної фазі гломерулонефриту, в легенях - вогнища пневмонії з геморагічним компонентом.

*Діагностика геморагічного васкуліту (хвороби Шенлейна – Геноха):*

*Загальний аналіз крові:* Зазвичай спостерігають лейкоцитоз, найбільш виражений при абдомінальному синдромі зі зрушенням у формулі до метамієлоцитів, помірна нестійка еозинофілія. ШОЕ збільшене.

*Імунограма:* більш ніж у половини хворих відзначається підвищення вмісту імуноглобулінів, в першу чергу IgA. Проводять дослідження рівня комплекменту, визначають вміст антиядерних антитіл ANA, та ряду інших (наприклад, антитіл до цитоплазми нейтрофілів – ANCA) з метою диференційної діагностики.

*Загальний аналіз сечі:* при ураженні нирок у сечі виявляють мікро- і макрогематурію (рідше) і протеїнурію.

*Коагулограма:* для своєчасного розпізнавання ДВЗ-синдрому необхідно визначення продуктів деградації фібрину, фібрин-мономерних комплексів, вмісту в плазмі вільних пластинкових факторів 4 та 3, спонтанної агрегації тромбоцитів і фрагментації споживання тромбіну III та ін. Важливе значення має також визначення вмісту фактора Віллебранда в плазмі, що відображає тяжкість перебігу хвороби.

*Біопсія шкіри,* забір якої необхідно провести впродовж 24 год від появи змін - виявляє депозити IgA в стінці дрібних судин та навколо судин.

*Лікування:* у гострому періоді хвороби необхідний постільний режим, рекомендується уникати охолодження. Дієта з виключенням сенсibiliзуючих продуктів (кава, шоколад, цитрусові, какао). Радять уникати призначення антибіотиків, сульфаніламідів, вітамінів, у тому числі аскорбінової кислоти і рутину, антигістамінних препаратів.

*Контроль больового синдрому* є надзвичайно важливим для якісного лікування пацієнта. Знеболення НПЗП або ацетамінофеном зменшує дискомфорт у суглобах і м'яких тканинах. Ці препарати завжди ефективні та не впливають негативно на перебіг пурпури; однак їх необхідно використовувати обережно в пацієнтів із нирковою недостатністю.

*Імуносупресивна терапія.*

Клініцисти часто призначають кортикостероїди для лікування підшкірного набряку та нефриту, а також для зменшення проявів супутніх артралгій та симптомів при ГВ.

Лікування важких форм передбачає пульс-терапію метилпреднізолоном, преднізон та інші імуносупресивні препарати. У разі застосування преднізону рекомендують режим 1–2 мг/кг/добу перорально протягом 7 діб.

Альтернативами вважають використання цитостатиків-імуномодуляторів: циклофосфамід, азатиоприн, метотрексат, мікофенолат мофетил. Ці препарати використовуються як стероїд-спарінгові агенти, що дозволяють зменшити дозу кортикостероїдів і мінімізувати їх побічні ефекти.

За кордоном на стадії активного впровадження – біологічна терапія.

*Ритуксимаб* - моноклональне антитіло, що зв'язується з білком CD20 на поверхні В-лімфоцитів і призводить до їх знищення. Використовується у випадках резистентного васкуліту або при важкому перебігу захворювання.

*Антицитокінова терапія* спрямована на інгібування специфічних запальних цитокінів: TNF- $\alpha$ , IL-6 тощо, які відіграють ключову роль у запальному процесі. Анти-TNF препарати - інфліксимаб, адалімумаб; анти-IL-6 засіб - тоцилізумаб. Аналогічно, їх використовують для пацієнтів з важким або резистентним перебігом захворювання.

*Амінохінолонові препарати* – делагіл, плаквелін – призначають частіше при легких формах захворювання.

Застосування *гепаринотерапії* обґрунтоване порушеннями коагуляції, особливо при гострому перебігу хвороби. Проте ефективність її тісно пов'язана з індивідуальним підбором дози препарату, рівномірністю його дії протягом всієї доби лікування, правильним лабораторним контролем за гіпокоагуляційні ефектом і при необхідності з додатковим введенням антитромбіну III.

Гепарин призначають в початковій дозі 300-400 ОД/кг на добу. Для рівномірності дії краще вводити його в рівних дозах через кожні 6 год під шкіру живота, перевіряючи згортання крові перед кожним черговим введенням препарату. Якщо початкова доза гепарину недостатня, то її збільшують, досягаючи іноді 800 ОД/кг/добу), тобто 40000 ОД/добу. При неефективності комплексної терапії, включаючи гепаринотерапію, як і взагалі при ДВЗ, щодня протягом 3-4 днів струйно вливають свіжозаморожену плазму по 300-400 мл.

В наш час надають перевагу низькомолекулярним гепаринам (еноксапарин, фраксипарин, дантепарин).

При хронічному перебігу геморагічного васкуліту за типом пурпури показані амінохінолінові препарати (делагіл, плаквенил). У ряду цих хворих, а також у хворих гломерулонефритом можна рекомендувати кліматотерапію в сухому, нежаркому кліматі (південь України, Північний Кавказ, Південний берег Криму). Профілактика полягає в лікуванні вогнищ інфекції, запобігання впливу лікарських і вакцинальних реакцій та інших сенсibiliзуючих факторів.

***Гранулематоз Вегенера*** Гранулематоз з поліангіітом (ГПА), відомий також як хвороба Вегенера, є рідкісним аутоімунним захворюванням, яке характеризується запаленням кровоносних судин (васкуліт). Зазвичай запалюються артерії, які постачають кров в тканини легенів, пазухи носа і нирки. Існують неповні форми, при яких вражається лише одна з цих зон. При

поширеному гранулематозі Вегенера вражені обидва легені і нирки. Коли вражені лише легкі, стан визначається як неповний гранулематоз Вегенера.

Гранулематоз Вегенера зазвичай буває у молодих людей та людей середнього віку. Незважаючи на те, що він практично не зустрічається у дітей, він може вражати людей будь-якого віку, 60% хворих - жінки. Згідно з даними деяких авторів, частіше хворіють чоловіки.

*Патогенез.* Вважається, що основною мішенню для автоантитіл при даному захворюванні є цитоплазма і ряд протеїнів нейтрофілів, зокрема, протеїназа 3 (PR3)-ANCA. Під впливом антитіл активуються нейтрофіли і запускають цілий запальний каскад з розвитком так званих «нейтрофільних позаклітинних пасток», що призводить до пошкодження ендотеліальних клітин та розвитку васкуліту.

Серед основних фоново-тригерних факторів наразі розглядають генетичну схильність (носійство поліморфізму HLA-DPB1) та зміни у складі мікробіому дихальних шляхів та кишківника.

Спочатку уражаються дрібні артерії, артеріоли і венули. При біопсії виявляється картина некротичного гранульоматозного васкуліту, причому в одному препараті одночасно можна спостерігати кілька стадій патологічного процесу (некроз, утворення гранульом, склероз). Типове ураження нирок, легенів і придаткових пазух носа.

*Клінічна картина захворювання (симптоми та синдроми).* Ранні прояви захворювання - лихоманка і синусит - можна сплутати з інфекцією верхніх дихальних шляхів. Через кілька тижнів або місяців з'являються симптоми ураження легенів і нирок. Поступово може приєднатися ураження периферичних нервів, ЦНС (асептичні менінгіти, мігрень, парестезії, інсульт, депресії, психози), суглобів, серця, середнього вуха і шкіри. При огляді стоматолог може побачити зміни очей - (у <50 %) - епісклерит і склерит, кон'юнктивіт, увеїт, запалення слізного каналця, рідко псевдопухлина орбіти з екзофтальмом та диплопією, неврит зорового нерва, васкуліт судин ока (може призводити до невідвортної сліпоті). Системні зміни озвучуються у 15-50% хворих, у решти в патологічний процес втягуються тільки судини органів дихання, голови і ший. В останньому випадку говорять про обмежений гранулематоз Вегенера.

В термінальній стадії, поряд з явищами уремії, виникає генералізована еритема, пурпура, екхімози, везикули, гангренозна піодермія, виразки слизової оболонки рта, ясен, некроз альвеолярних кісток, пародонтоліз, перфорації піднебінної і носової перегородок (рис. 67).

*Діагноз* важкий у ранній період, а також у разі, якщо захворювання починається з легеневої симптоматики. Найбільш патогномонічне виникнення гнійно-некротичного і виразково-некротичного риніту, синуситу, назофарингіту і ларингіту. При дослідженні легенів спостерігається клініко-рентгенологічна симптоматика осередкової і зливної пневмонії з абсцедуванням і утворенням порожнин.

Провокують хворобу гострі респіраторні захворювання, охолодження, інсоляція, травма, лікарська непереносимість та ін. Хворі вмирають від

легеневої кровотечі або частіше від ниркової недостатності. Необхідна велика кількість пиття для профілактики найбільш важкого ускладнення - геморагічного циститу.

**Діагностика захворювання.** Відзначаються підвищення ШОЕ і лейкоцитоз. Рівень IgA в сироватці може бути підвищений, а IgM - зниженим. Типова анемія. У половини хворих виявляють ревматоїдний фактор, у деяких - відкладення імуноглобулінів і С3 в клубочках. Більш ніж в 20% хворих виявляють антинуклеарні антитіла, що ускладнює диференціальну діагностику ранніх стадій гранулематозу Вегенера і ВКВ.

Серологічний маркер гранулематозу Вегенера - антитіла до протеази 3 (ANCA). Вони виявляються у 90% хворих, хибнопозитивні реакції рідкісні. Титр цих антитіл залежить від активності захворювання.

**Лікування захворювання.** У відсутності лікування 90% помирають протягом перших 2 років після початку захворювання.

Ефективність кортикостероїдів низька. Вона значно зростає, якщо кортикостероїди поєднують з циклофосфамідом або метотрексатом .

Гранулематоз Вегенера є серйозним захворюванням і без належного лікування може призвести до летального результату протягом декількох місяців. Лікування спрямоване на зниження запального процесу шляхом пригнічення імунної системи.

Серед топ-препаратів, застосовуваних при гранулематозі Вегенера, високі дози кортикостероїдів (преднізолон) і імуносупресанти. При високій активності – зібрано доказову базу щодо ефективності поєднання циклофосфаміду з ритуксимабом, при низькій- глюкокортикоїди + метотрексат.

Підтримуюча терапія циклофосфамідом в дозі 25-50 мг щодня триває 1 рік і більше. Преднізолон призначають у середніх дозах для профілактики побічних дій цитотоксичних засобів. Метотрексат застосовується в якості препарату, який стабілізує стан хворого і продовжує ремісію. Дослідження також свідчать про те, що рівень метотрексату в організмі може, зрештою, скоротитися протягом двох років.

Нові терапевтичні підходи включають застосування ряду якісно нових препаратів.

**1. Біологічна терапія, моноклональні антитіла:**

- Ритуксимаб: Використовується для індукції ремісії у пацієнтів з ГВ.
- Інгібітори ІЛ-6: Тоцилізумаб (інгібітор рецептора ІЛ-6) теж показав ефективність у лікуванні рефрактерного ГПА.

**2. Таргетна терапія:**

- Інгібітори комплементу: Eculizumab, інгібітор С5 комплементу, використовується для зниження активації комплементної системи, що може бути корисним у лікуванні ГПА.
- Інгібітори Janus-кіназ (JAK): Тофацитініб, інгібітор JAK, досліджується як потенційний засіб для лікування ГПА через його вплив на ранні стадії внутрішньоклітинної передачі сигналів від прозапальних цитокінів.



Внутрішньовенна імуноглобулінова терапія виявилася ефективною при лікуванні рецидивів гранулематозу Вегенера. Також попередні дослідження довели, що ритуксимаб може бути ефективним для підтримки ремісії, коли початковий запальний процес контролюється за допомогою препаратів, згаданих вище.

### **Стоматологічні аспекти хвороби Вегенера.**

**Прояви у ротовій порожнині.** У пацієнтів із даним захворюванням спостерігають велику кількість специфічних змін у ротовій порожнині. Їх поділяють на ранні і пізні прояви гранулематозу Вегенера. До ранніх належать:

- папуло-некротичні (рис. 64)
- везикульозні (рис. 65)
- плямисто-папульозні висипи.

Незабаром після початку захворювання в ній з'являються гранулематозні розростання. Вони мають горбисту поверхню, застійно-червоний колір, щільну консистенцію і швидко розпадаються з утворенням виразок різної глибини, які не мають тенденції до заживання.

Некрози виникають внаслідок автоімунного і гіперергічного запалення сполучної тканини і дрібних судин. В подальшому в ротовій порожнині, особливо на слизовій оболонці язика спостерігають глибокі гангренозні звиразкування з нерівними краями, покриті некротичним нальотом (рис. 66).

Язык збільшений, турбує сильний больовий синдром. виявляється лімфаденопатія піднижньощелепних лімфатичних вузлів різного ступеня. Нерідко є й інші знахідки: інфаркти язика, ділянки ішемії, підслизові гематоми.

### **Особливості тактики і насторога.**

При лікуванні таких хворих стоматологи повинні працювати у тісному контакті з іншими медичними фахівцями для забезпечення комплексного підходу. Для лікування змін у ротовій порожнині радять:

- *Антисептичні полоскання*, щоб зменшити ризик інфекцій.
- *Знеболюча терапія*: використання анальгетиків з урахуванням можливих побічних ефектів та взаємодії з іншими препаратами, які приймає пацієнт.
- *Антибіотикотерапія*: часто необхідна для лікування вторинних інфекцій, які можуть виникати на тлі ослабленої імунної системи. Не забуваємо про корекцію дисбактеріозів!
- *Кортикостероїди та імунодепресанти*. З одного боку, їхній системний і тривалий прийом призводить до величезної кількості ускладнень у ротовій порожнині, описаних у попередніх розділах. З іншого, місцеве застосування кортикостероїдів може бути корисним для контролю запалення у ротовій порожнині.
- У випадках, коли необхідне *видалення зубів або інвазивне хірургічне лікування*, потрібно забезпечити належний контроль кровотечі і пам'ятати про суттєво знижений регенераторний потенціал запалених тканин. Можливо, знадобиться попередня терапія, така як трансфузія тромбоцитів або застосування антифібринолітичних препаратів.

**Синдром Чарга-Стросса (СЧС)** – гранулематозне рідкісне автоімунне запалення дихальних шляхів, що характеризується запаленням малих і середніх кровоносних судин, залученням еозинофілів і гранулематозними ураженнями. (синоніми: еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом, поліартеріїт із ураженням легень, алергічний гранулематозний ангіїт).

Етіологія розвитку та патогенез СЧС до кінця не вивчені, оскільки діагностика даної хвороби, згідно з критеріями Американської колегії ревматологів здійснюється не на ранніх стадіях її розвитку, а значно пізніше, коли етіологічні та пізні тригерні чинники нашаровуються один на одного. Єдиної точки зору щодо етіології даної хвороби на сьогодні не існує. Найбільш ймовірними етіологічними факторами цього синдрому є генетичні – поліморфізм генів, які кодують синтез про- та протизапальних цитокінів, антинуклеарних і антинейтрофільно-цитоплазматичних антитіл та їх фізіологічних інгібіторів.

Патогенез СЧС вивчений недостатньо. Його вважають аутоімунним процесом із залученням еозинофілів, ендотеліальних клітин і лімфоцитів (шляхом активації Т-клітинного імунітету). Серед провокуючих факторів розглядають колонізацію дихальних шляхів *Aspergillus* або *Actinomyces*; лікарські засоби, включаючи сульфаніламід, макроліди та дифенілгідантоїн. Також у дослідженнях показано можливий зв'язок між застосуванням інгібіторів лейкотрієнів монтелукасту та зафірлукасту та розвитком синдрому.

**Клінічна картина.** Класичний СЧС починається з ураження верхніх дихальних шляхів (алергічного риніту, назального полінозу або синуситу). Одночасно або пізніше розвивається бронхіальна астма, яка у більшості пацієнтів і є основним клінічним синдромом протягом декількох років. У 38-77% випадків виявляються транзиторні інфільтрати в легенях. У третини хворих виявляють плеврит із еозинофілією в плевральній рідині. У частини хворих можливий еозинофільний ендокардит і/або міокардит, васкуліт коронарних судин (може розвинути інфаркт міокарда) і перикардит, симптоми серцевої недостатності, артеріальна гіпертензія, пов'язана з ураженням нирок. Типовими є ураження нирок - гломерулонефрит; шкірні зміни - піднесена еритема, рідше підшкірні вузлики, кропивниця, сітчасте ліведо, папули з утворенням виразок; ураження ШКТ - еозинофільний гастрит та ентероколіт, ішемія, некроз і перфорація кишківника внаслідок васкуліту, проявляється рецидивуючим, часто сильним болем у животі, діареєю, кровотечею з ШКТ;. Потім до захворювання приєднуються втрата маси тіла, гарячка, астенія, артралгії, іноді артрити, міалгії, шкірні прояви (геморагічна пурпура, еритема, кропивниця, шкірні некрози, підшкірні вузлики).

Бронхообструктивний синдром характеризується частими нападами з тяжким перебігом. Наступний етап захворювання – генералізація процесу, розвиток системного васкуліту, при цьому ступінь тяжкості бронхообструктивного синдрому знижується.

*У перебігу захворювання виділюють:*

1. продромальну фазу - у осіб віком 20–40 років, типово спостерігається алергічний риніт, іноді з розвитком поліпів, та бронхіальна астма (зазвичай, після 30-літнього віку);

2. фазу еозинофілії - симптоми, пов'язані з інфільтратами в тканинах;

3. фазу васкуліту - в середньому через 3 роки (і навіть через 30 років) після появи перших симптомів.

*Діагностика:* базується на типовій клінічній картині і результатах додаткових методів обстеження:

- Загальний аналіз крові. Еозинофілія периферичної крові (понад 10% від загальної кількості лейкоцитів або більше 1500/дл). Визначаються підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), нормохромна анемія.

- у 75% пацієнтів виявляють підвищений рівень IgE у плазмі крові. Рівні IgG4 та CCL17 у плазмі крові корелюють з активністю захворювання.

- Підвищений рівень ревматоїдного фактора.

- Виявлення ANCA у плазмі крові (близько 40% пацієнтів) .

- *Комп'ютерна томографія (КТ)* грудної клітки. Характерні асиметричні дифузні двобічні периферичні інфільтрати на кшталт «матового скла» поруч із потовщенням бронхіальної стінки. Також можуть бути двобічні бронхоцентричні вузлові інфільтрати. Плевральний випіт відмічають у 20–30% випадків.

- *КТ придаткових пазух носа:* характерно потовщення слизової оболонки навколоносових пазух та носа без ознак кісткової ерозії.

- Визначення функції зовнішнього дихання (*спірографія*). Обструкція повітряного потоку виявляється під час тестування функції легень у 70% пацієнтів.

- *Магнітно-резонансна томографія (МРТ)* серця для раннього виявлення його ураження рекомендується навіть безсимптомним пацієнтам із встановленим діагнозом.

- *Біопсія шкіри.* Виявляють ознаки васкуліту дрібних судин.

Для діагностики окремих ускладнень можуть рекомендувати коронароангіографію (ураження коронарних артерій); біопсію литкового нерва (діагностика периферійної нейропатії), біопсію нирки.

*Лікування* проводиться із застосуванням глюкокортикостероїдів та імунодепресантів. Єдиних клінічних рекомендацій на сьогодні не розроблено, загальна стратегія передбачає імуносупресивну терапію та симптоматичне лікування ускладнень.

Імуносупресивна терапія при легкому перебігу захворювання передбачає застосування 1 мг/кг маси тіла преднізолону. Можлива комбінація преднізолону та циклофосфаміду або азатіоприну. При важких формах – пульс-терапія мелпреднізолоном.

Як альтернативні варіанти лікування можуть застосовуватися ритуксимаб (анти CD-20) та інгібітори TNF, інтерферон-альфа (3 млн МО 3 рази на тиждень підшкірно). Показано ефективність і є успішний досвід застосування меполізумабу (нукала) — моноклонального антитіла проти IL-5 та омалізумабу (рекомбінантного гуманізованого моноклонального антитіла проти IVIG E).

### ***Стоматологічні аспекти синдрому Чарга-Стросса.***

Прояви у ротовій порожнині можуть бути як наслідком самого захворювання, так і терапії. З найчастіше виявлених порушень, відзначають?

- *Гінгівіт*: Через підвищений рівень еозинофілів та запальні процеси, пацієнти можуть мати гінгівіт або запалення ясен.
- *Сухість ротової порожнини*: як через системне запалення, так і можливе залучення слинних залоз пацієнти можуть страждати від ксеростомії (сухості ротової порожнини).
- *Ураження слизової оболонки*: Можливі виразки, ерозії та інші ураження слизової оболонки рота, що можуть бути болючими і впливати на прийом їжі та гігієну ротової порожнини.

Загальна тактика ведення таких хворих співпадає з такою для інших станів, описаних вище.

***Есенціальний кріоглобулінемічний васкуліт (ЕКВ)*** - із кріоглобулінемічними імунними депозитами, що уражає дрібні судини (капіляри, венули, артеріоли), переважно шкіри та клубочків нирок, і поєднується з сироватковою кріоглобулінемією.

*Кріоглобуліни* - це сироваткові імуноглобуліни, яким притаманна аномальна здатність до зворотної преципітації чи утворення гелю при низькій температурі. їх виявляють при багатьох захворюваннях, у тому числі гематологічних, вірусних і бактеріальних інфекціях, паразитарних інвазіях, системних захворюваннях сполучної тканини, ревматоїдному артриті, вузликовому поліартериті, захворюваннях печінки і злоякісних пухлинах.

*Епідеміологія*. Частіше хворіють жінки віком 40-60 років. Частота виявлення серологічних маркерів вірусу гепатиту В коливається від 0 до 74%, однак ознаки активної інфекції знаходять рідко. Серед усіх аутоімунних хвороб і синдромів кріоглобулінемічний васкуліт насамперед вважають наслідком інфікованості вірусом гепатиту С; за даними полімеразної ланцюгової реакції реплікацію вірусу виявляють у 70-85% хворих.

*Клінічна картина*. Найчастішою (95%) ознакою є пурпура, що пальпується. Вона локалізується на нижніх кінцівках, рідше - на животі та сідницях. Появу і посилення пурпури провокує перебування в умовах низької температури та у вертикальному положенні. Типовою є слабкість, яку відзначають у 67—100% хворих. У більшості пацієнтів виникають симетричні мігрувальні поліартралгії без вранішньої скутості. Першими ознаками інколи бувають полінейропатія нижніх кінцівок (у третини хворих) і феномен Рейно (у 25% випадків), рідше - виразки шкіри, некроз кінчиків пальців. Ураження печінки виникають із частотою 62-88%, спленомегалія визначається в половині випадків; частота синдрому Шегрена становить 15-40%, лімфаденопатії - 15%. Нирки уражаються у 50% хворих, це проявляється мікрогематурією та протеїнурією, а на пізній стадії виникають нефротичний синдром та артеріальна гіпертензія.

*Лабораторні дані*. Неспецифічні запальні зміни. Діагностичною ознакою хвороби є наявність кріоглобулінів у сироватці крові. Із частотою до 76%

виявляють ревматоїдний фактор у високих титрах, у більшості хворих — антинуклеарний фактор. У сироватках і кріопреципітатах часто знаходять серологічні маркери вірусів гепатитів В і С.

**Діагностика** ґрунтується на наявності комбінації клінічних (пурпура, що посилюється на холоді; гломерулонефрит та ураження печінки, спленомегалія; полінейропатія), лабораторних (виявлення кріоглобуліну чи кріофібриногену; маркери вірусів гепатитів С і В) і гістологічних (васкуліт дрібних судин - артеріол, венул, капілярів) ознак.

**Імунофенотипування:** Використовується для визначення типу кріоглобулінів (типи I, II, III) та виявлення їх моноклональності або поліклональності.

**Комплексні серологічні тести:** включають визначення рівня комплементу (C4, C3), анти-HCV антитіл, HCV-RNA для виключення або підтвердження асоціації з вірусом гепатиту С.

**Лікування.** Хворі повинні уникати переохолодження і тривалого перебування на ногах в одній позі. Основними лікувальними засобами є глюкокортикоїди, інколи (при системному васкуліті, синдромі підвищеної в'язкості крові) їх комбінують із цитостатиками (циклофосфан, хлорбутин або азатіоприн).

Високу ефективність показали імуномодуючі та біологічні препарати:

- **Ритуксимаб (Rituximab):** Це моноклональне антитіло цілеспрямовано знищує В-лімфоцити, що виробляють кріоглобуліни. Використання ритуксимабу значно покращує результати лікування та знижує рецидиви захворювання. Дослідження показали, що ритуксимаб може бути ефективнішим та мати менше побічних ефектів порівняно з традиційними імуносупресантами.
- **Бортезоміб (Bortezomib):** Препарат, який інгібує протеасому і використовується для лікування множинної мієломи, також виявився ефективним при лікуванні ЕКВ, особливо у пацієнтів з тяжкими формами захворювання.

Важливою умовою лікування є контроль маркерів вірусів гепатитів В і С, реплікація яких суттєво обмежує можливість застосування імуносупресивних засобів. У випадках, коли ЕКВ асоційований з вірусом гепатиту С (HCV), протівірусна терапія є критично важливою. Новітні прямі протівірусні препарати (DAA) забезпечують високі рівні ерадикації HCV, що сприяє поліпшенню клінічного стану пацієнтів.

У комбінації з імуносупресивною терапією застосовують також екстракорпоральні методи лікування: плазмаферез, подвійна фільтрація та кріоферез особливо показані хворим із нефритом, який швидко прогресує, і хворим із тяжкими проявами синдрому підвищеної в'язкості. Вивчаються можливості застосування рекомбінантного  $\alpha$ -інтерферону.

**Стоматологічні аспекти ЕКВ.**

Якісь специфічні прояви даного васкуліту у ротовій порожнині виділити важко. Тим не менш, насторогу повинні викликати:

- *петехії та пурпура*: Невеликі червоні або фіолетові плями можуть з'являтися на слизовій оболонці рота через підвищену ламкість капілярів і схильність до кровоточивості.

- *сухість у роті* (ксеростомія): Можлива через ураження малих слинних залоз.

**- Контрольні питання:**

1. Геморагічні васкуліти. Етіологія. Патогенез. Класифікація.
2. Клінічна картина васкулітів
3. Основні принципи діагностики васкулітів
4. Лікування васкулітів..
5. Клінічні прояви васкулітів у ротовій порожнині.
6. особливості стоматологічної тактики при васкулітах..

## **21. АНАФІЛАКТИЧНИЙ ШОК, КРОПИВ'ЯНКА, АНГІОНЕВРОТИЧНИЙ НАБРЯК**

**Анафілаксія** (грецьк. *ανα* — проти і *φύλαξις* — захист) — один з проявів алергії. Стан анафілаксії викликається підвищеною чутливістю організму людини та деяких тварин до повторного надходження чужорідних речовин (здебільшого білкової природи), що діють як антигени.

Коди МКХ-10:

T78.2 – анафілактичний шок неуточнений.

T78.0 – анафілактичний шок, викликаний патологічною реакцією на харчові продукти.

T78.5 – анафілактичний шок, пов'язаний з введенням сироватки.

T88.6 – анафілактичний шок, пов'язаний з патологічною реакцією на адекватно призначений і правильно застосований лікарський засіб.

*Анафілактичний шок (АШ) – це алергічна реакція негайного типу, що супроводжується небезпечними для життя клінічними проявами (різким зниженням артеріального тиску, порушенням діяльності центральної і периферичної нервової систем, ендокринними розладами, дихальною недостатністю тощо).*

Головними причинами анафілактичного шоку є медикаментозна та інсектна алергія. Згідно з літературними даними, анафілактичний шок реєструють у 10% хворих з цими формами алергії, а у 10% з них він закінчується фатально.

*Діагностика.*

**Основними клінічними проявами анафілактичного шоку є:**

- порушення гемодинаміки;
- порушення дихання (задишка, бронхоспазм, ядуха);
- порушення діяльності шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, пронос);
- шкірний висип (кропив'янка, інші екзантеми, набряк Квінке).

Клінічна картина шоку часто може виявитись схожою із деякими патологічними станами нервової системи (наприклад, запаморочення),

анафілактоїдними реакціями, обумовленими виділенням медіаторів алергії без попередньої імунологічної реакції, внаслідок переїдання, надмірного вживання продуктів з високим вмістом гістаміну. Дуже рідко імітувати шок можуть різні за етіологією і патогенезом коми, різке охолодження при холодовій кропив'янці, аспірація, інфаркт, емболії, спонтанний пневмоторакс, ортостатичний колапс, гіпервентиляційний синдром.

*Медикаментозний анафілактичний шок* – найбільш важкий генералізований прояв медикаментозної алергії, обумовлений перебігом імунологічної реакції I-го типу і виділенням великої кількості цитокінів, що супроводжується вираженими порушеннями діяльності різних органів і систем (серцево-судинної, нервової, дихальної тощо).

Найбільш часто він розвивається на введення рентгенконтрастних діагностичних препаратів, пеніцилінів, похідних піразолону, вітамінів групи В. При парентеральному введенні препаратів шок розвивається негайно, при пероральному – через 30-60 хвилин.

При *типовій формі* анафілактичного шоку хворі інколи не встигають повідомити про погіршення самопочуття, можуть вказувати на відчуття жару, зрідка – на нудоту, блювання. При об'єктивному огляді відмічається гіперемія чи блідість шкіри, висип, набряк губ, повік. У хворих нерідко розвиваються судоми кінцівок, згодом – неконтрольовані сечовиділення і дефекація. Пульс, як правило, слабкий, частий, тони серця глухі. Дихання у більшості випадків поверхневе, часте, з дистанційними хрипами. При аускультатії можуть вислуховуватися свистячі хрипи, які інколи зникають на фоні задишки, що посилюється.

При гемодинамічному варіанті анафілактичного шоку на перший план виходять симптоми порушення діяльності серцево-судинної системи, спостерігається спазм (блідість) чи розширення (гіперемія) периферичних судин. Артеріальний тиск знижений.

*Асфіктичний варіант* анафілактичного шоку проявляється гострою дихальною недостатністю, яка обумовлена бронхоспазмом, набряком слизової оболонки бронхів.

*Церебральний варіант* МАШ характеризується переважанням порушень у діяльності ЦНС: психомоторним збудженням, порушеннями свідомості, судомами, епілептиформними нападами, рідше - симптомами набряку мозкової тканини.

При *абдомінальному варіанті* анафілактичного шоку основні ознаки - різкий біль у животі, симптоми подразнення очеревини. Можливою є поява загрудинного болю, що симулює інфаркт міокарду.

Схожий перебіг має анафілактичний шок від укусів комах, вживання в їжу деяких харчових продуктів.

**Лікування.** Лікувальні заходи при анафілактичному шоці будь-якого походження повинні базуватися на основних механізмах його патогенезу і мають включати:

1. *Припинення надходження алергену до організму хворого.*

У випадку надходження алергену парентерально (лікарський препарат, отрута комах при ужаленні) слід накласти джгут вище місця введення алергену на 25 хв. (кожні 10 хв. слід послабляти джгут на 1-2 хв.), прикласти до цього місця лід на 15 хв.; обколоти місце ужалення (укусу) 0,3-0,5 мл 0,1% розчину адреналіну з 4,5 мл ізотонічного розчину хлориду натрію.

При пероральному надходженні алергену доцільно спробувати його видалити чи зв'язати (промивання шлунку, введення сорбенту – активованого вугілля, аеросілу, поліфепану), в подальшому призначити послаблюючі, очищуючі клізми.

2. *Заходи, спрямовані на відновлення гострих порушень функції кровообігу і дихання.* Підшкірно вводиться 0,1% розчин адреналіну в дозі 0,1-0,5 мл (при необхідності повторити введення через 20-40 хв. під контролем рівня артеріального тиску). При нестабільній гемодинаміці з безпосередньою загрозою для життя можливо внутрішньовенне введення адреналіну. При цьому 1 мл 0,1% розчину адреналіну розчиняють у 100 мл ізотонічного розчину хлориду натрію і вводять з початковою швидкістю 1 мкг/хв (1 мл/хв.). При необхідності швидкість введення може бути збільшеною до 2-10 мкг/хв. Внутрішньовенне введення адреналіну проводиться під контролем тиску. Окрім цього, доцільно «наводнювати» хворого, включивши до інфузійних «коктейлів» полііонні розчини.

3. *Компенсація адренкортикальної недостатності, що виникла.*

З цією метою проводять введення глюкокортикостероїдів в/в - гідрокортизону (4 мг/кг), преднізолону (1-2 мг/кг) кожні 6 годин.

4. *Нейтралізація й інгібіція в крові медіаторів алергічної реакції.*

З цією метою проводять плазмафарез, ентеросорбцію.

5. *Підтримка життєвоважливих функцій організму чи реанімація при вкрай важких станах або клінічній смерті.*

**Конкретну послідовність дій при анафілактичному шоці наведено нижче.**

*Перша долікарняна допомога*

1. Негайно припинити введення алергену. Хворого покласти (голова має бути розміщена нижче від рівня ніг), повернути голову на бік, висунути нижню щелепу, видалити зйомні зубні протези.

2. Обколоти місце ін'єкції 0,3-0,5 мл 0,1% розчину адреналіну з 4,5 мл 0,9% розчину хлориду натрію.

3. До місця ін'єкції прикласти лід або грілку з холодною водою на 10-15 хвилин.

4. У кінцівку ввести 0,3-0,5 мл 0,1% розчину адреналіну (дітям 0,15-0,3 мл).

5. Негайно викликати лікаря.

*Перша лікарська допомога*

Якщо виконані пункти 1-5 і немає позитивного ефекту, необхідно:

1. Ввести 0,3-0,5 мл (дітям 0,15-0,3 мл) 0,1% розчину адреналіну підшкірно з інтервалами 5-10 хвилин. Кратність введення та доза адреналіну визначаються тяжкістю реакції та показників артеріального тиску. При тяжкому анафілактичному шоці розчин адреналіну необхідно ввести внутрішньовенно 20 мл фізіологічного розчину. Загальна доза адреналіну не повинна



перевищувати 2 мл (дітям – 1 мл) 0,1% розчину. Слід пам'ятати, що повторне введення малих доз адреналіну більш ефективно, ніж однократне введення великої дози.

2. Якщо артеріальний тиск не стабілізується, необхідно негайно починати внутрішньо крапельне введення норадреналіну (або мезатону) 0,2-1,0-2,0 мл на 500,0 мл 5% розчину глюкози, а також «наводнювати» хворого полііонними розчинами.

3. Внутрішньом'язово або внутрішньовенно струйно ввести глюкокортикоїдні препарати: преднізолон 60-120 мг (дітям 40-100 мг), дексаметазон 8-16 мг (дітям 4-8 мг) або гідрокортизон сукцинат чи гемісукцинат 125-250 мг (дітям 25-125 мг).

4. Внутрішньом'язово ввести 2,0 мл (дітям 0,5-1,5 мл) розчину тавегілу 0,1% або супрастину 2,5% під контролем артеріального тиску.

5. При бронхоспазмі внутрішньовенно вводиться 10,0 мл (дітям 2-8 мл) 2,4% розчину еуфіліну на 0,9% розчині хлористого натрію або дексаметазон (20-40 мг).

6. Серцеві глікозиди, дихальні аналептики (строфантин, корглікон, кордіамін) вводять за показаннями.

7. При необхідності слід звільнити дихальні шляхи від слизу, блювотних мас та провести оксигенотерапію.

8. Усі хворі з анафілактичним шоком мають бути госпіталізовані, а невідкладна допомога їм має надаватись першочергово. Транспортування хворих проводиться після виведення їх із загрозливого стану каретою швидкої допомоги або реанімаційною бригадою, оскільки в ході евакуації можливе повторне падіння артеріального тиску та розвиток колапсу.

Дози препаратів і тактика лікаря визначаються клінічною картиною, однак, у всіх випадках необхідно, в першу чергу, введення адреналіну, глюкокортикоїдів, антигістамінних препаратів.

Введення антигістамінних препаратів фенотіазинового ряду (піпольфен, дипразін та ін.) і препаратів кальцію не рекомендується.

Після виведення хворого з важкого стану він має бути направлений до стаціонару, в якому є можливість надання реанімаційних заходів і спостереження за ним не менше 3 днів, оскільки стан хворого може знову погіршитися.

**Кропивниця** (*urticaria*) - алергічне захворювання, пов'язане з порушенням проникності судинної стінки і місцевим набряком.

Характеризується утворенням на шкірі та слизових оболонках пухирів, які становлять набряк обмеженої ділянки, головним чином сосочкового шару шкіри. Це алергічна реакція негайного типу, що спричинюється різними екзогенними й ендogenousними факторами.

*Етіологічні фактори* поділяються на екзогенні (фізичні - температурні, механічні; хімічні тощо) й ендogenousні (патологічні процеси у внутрішніх органах, порушення функцій нервової системи). Патогенез у всіх випадках має багато загальних ланок, які викликають накопичення в тканинах хімічно активних речовин типу гістаміну, що підвищують проникність судинних

стінок, розширюють капіляри, наслідком чого є набряк сосочкового шару дерми, який зумовлює появу пухирів (рис. 68). Роль алергенів можуть відігравати неповністю розщеплені білкові продукти, що ще не втратили своєї специфічності (проникаючи в течію крові, вони індукують вироблення антитіл до певного харчового продукту), токсини (зіпсовані продукти, неповністю переварені), токсичні речовини, що утворюються при коліті, недостатній функції нирок. Можлива бактеріальна алергія. Важливу роль у патогенезі кропивниці відіграють функціональні порушення нервової системи, особливо вегетативної. Зокрема, відома холінергічна кропивниця, що розвивається при нервовому порушенні й зумовлена виділенням ацетилхоліну в тканинах під впливом подразнення парасимпатичної нервової системи.

*Клінічна картина* характеризується утворенням на шкірі (рідше - слизових оболонках) ексудативних безпорожнинних ефемерних елементів - пухирів, набряклих, щільних, яскраво-рожевого кольору, що піднімаються над рівнем шкіри, різних розмірів (діаметром від 0,5 до 10–15 см) та обрисів (округлих, великофестончастих тощо), нерідко із зоною збліднення в центрі. Пухирі зникають, іноді протягом кількох хвилин, безслідно.

***Вирізняють такі форми цього патологічного процесу:***

- *гостра* - характеризується раптовим початком, появою сильного свербіжжю, печіння і висипань на будь-яких ділянках шкірного покриву, а також на слизових оболонках губ, язика, м'якого піднебіння, гортані.

Пухирі можуть бути різних розмірів і обрисів, можливе їх злиття, що супроводжується порушенням загального стану (кропив'яна гарячка, артралгія). Гостра кропивниця частіше зумовлена медикаментозною або харчовою алергією, парентеральним уведенням ліків, сироваток, вакцин, переливанням крові. Гострий обмежений набряк Квінке (гігантська кропивниця) характеризується також раптовим розвитком обмеженого набряку шкіри (слизової оболонки) та підшкірної жирової клітковини обличчя (губи, щоки, повіки тощо) або статевих органів. При цьому шкіра стає щільно-еластичною, білого, рідше - рожевого кольору. Суб'єктивні відчуття зазвичай відсутні. Через кілька годин або через 1–2 дні набряк зменшується. Можливе поєднання набряку Квінке зі звичайною кропивницею. При набряку, що розвивається в ділянці гортані, можливі стеноз та асфіксія.

- *Хронічна рецидивна* кропивниця звичайно розвивається на фоні тривалої сенсibiliзації, зумовленої вогнищами хронічної інфекції (тонзиліт, холецистит, аднексит), порушенням діяльності ШКТ, печінки. Рецидиви захворювання із появою пухирів на різних ділянках шкірного покриву змінюються ремісіями різної тривалості. Під час нападу можливий головний біль, слабкість, підвищення температури тіла, артралгії, а при набряку слизової оболонки ШКТ - нудота, блювання, діарея. Болісний свербіж може супроводжуватися безсонням, невротичними розладами.

- *Сонячна кропивниця* - різновид фотодерматозу; розвивається у пацієнтів із захворюванням печінки та порушеннями порфіринового обміну при вираженій сенсibiliзації до ультрафіолетових променів. Хворіють частіше жінки. Захворювання характеризується появою висипань на відкритих ділянках

шкіри (обличчя, руки тощо). Характерна сезонність (весна–літо). При тривалому перебуванні на сонці висипання можуть супроводжуватися загальною реакцією організму у вигляді порушень дихання та серцевої діяльності, можливий шок.

**Лікування.** При гострій кропивниці, спричиненій вживанням лікарських і харчових речовин внутрішньо, показані гіпосенсибілізаційні, антигістамінні препарати (блокатори  $H_1$ -гістамінових рецепторів I, II і III покоління), глюконат кальцію в/м. У тяжких випадках напад можна купірувати введенням підшкірно 1 мл епінефрину гідротартрату, кортикостероїдних препаратів (при загрозовому набряку гортані краще вводити в/в).

**Протисвербіжні засоби** для зовнішнього застосування: 1% спиртовий розчин ментолу, саліцилової кислоти, календули. При хронічній К. необхідно виявити етіологічний фактор.

У разі виявлення алергену показана *специфічна гіпосенсибілізація*, санація вогнищ хронічної інфекції, лікування захворювань ШКТ, дегельмінтизація. При порушеннях нервової системи - седативна терапія. Рекомендується молочно-рослинна дієта з вилученням збудників. Показані також загальна іоногальванізація з хлоридом кальцію, субаквальні ванни.

У разі сонячної кропивниці - фотодесенсибілізуючі препарати (хлорохіну фосфат, гідроксихлорохін).

**Профілактика** полягає в лікуванні вогнищ хронічної інфекції, захворювань ШКТ, нервової системи, виключенні повторних впливів алергенів. Гостра кропивниця і набряк Квінке нерідко є першими провісниками анафілактичного шоку.

**Набряк Квінке** (син.: *ангіоневротичний набряк, гігантська кропив'янка*) - *гострий, раптово розвинутий, обмежений набряк шкіри та підшкірної клітковини і (або) слизових оболонок*. Частіше спостерігається у жінок; у дітей та осіб похилого віку зустрічається рідше.

Алергічний набряк Квінке часто поєднується з кропив'янкою. У хворих нерідко відзначаються і інші захворювання алергічної природи: бронхіальна астма, поліноз та ін.

#### **Ангіоневротичний набряк поділяється на два види:**

- *Алергічний набряк Квінке*, який виникає через специфічний алерген, який проник до організму людини. Серед причин – ряд продуктів живлення. Приміром, моносодієвий глутамат, тартразіновий барвник і особливо сульфіти, які часто додаються в салати, сушені фрукти, маринади, ковбаси, сосиски, сир і фруктові соки. При "синдромі китайської кухні" реакція може виникнути після вживання екзотичних видів риби, креветок і морських салатів. Пилок рослин також може послужити причиною виникнення набряку Квінке. З багатьох тисяч рослин на землі тільки 50 продукують пилок, здатну викликати алергічну хворобу під назвою "поліноз"

- *Псевдоспадковий набряк Квінке*, характеризується рецидивними набряками шкіри і слизових оболонок, зумовлене вродженим дефектом системи комплементу.

**Клінічно:** локальний набряк шкіри, підшкірної клітковини і (або) слизових оболонок, що гостро виникає і спонтанно проходить. Найчастіше спостерігається набряк тканин обличчя, тильних поверхонь кистей і стоп (рис. 69). В області набряку шкіра звичайно бліда або блідо-рожева, свербіж в більшості випадків відсутній. Місцеві зміни зберігаються кілька годин або днів, а потім безслідно зникають.

Часто абсолютно несподівано (якщо це не був, наприклад, укусу комахи або ін'єкція ліки) раптово розвивається набряк. Він локалізується на обличчі (повіки, губи, ніс), вухах, мовою, кистях, стопах і статевих органах, тобто там, де є багато підшкірної клітковини. Іноді набряк досягає великих розмірів і може мігрувати (з'являтися то в одному, то в іншому місці). При цьому він щільний і безболісний на дотик, при натисканні на нього ямка не утворюється. У 50% випадків набряк поєднується з кропив'янкою, вона проявляється неприємними відчуттями і характерним малюнком: червоні, сильно сверблячі пухирі різних розмірів, які іноді зливаються, утворюючи химерні візерунки на шкірі (у медичній літературі їх порівнюють з дугами, кільцями, островами). Все це хоч і лякає, але не загрожує життю. А ось "невидимі" набряки гортані, які зустрічаються у 20% всіх випадків, являють реальну загрозу.

Найбільш небезпечним є *набряк гортані*. У хворого раптово з'являються кашель, осиплість голосу, неспокій, блідість або синюшність особи, утруднене дихання, іноді кровохаркання. При огляді порожнини рота виявляється набряк м'якого піднебіння, язичка і піднебінних мигдалин, при ларингоскопії відзначають набряк надгортанника і слизової оболонки гортані. Подібний стан триває від 3-5 до 20-30 хв і поступово проходить, триваліше зберігається осиплість голосу. Можливо наростання набряку або поширення його на слизову оболонку трахеї при цьому стані пацієнта погіршується і виникає небезпека летального результату від асфіксії.

Набряк *слизової оболонки шлунково-кишкового тракту* клінічно нагадує картину гострого живота - супроводжується появою різких болів у животі, блювотою і поносом. Зміни шкіри і видимих слизових оболонок в подібних випадках можуть бути відсутніми, що ускладнює своєчасну діагностику.

#### **Діагностика:**

- 1) огляд лікаря;
- 2) при необхідності будуть проведені лабораторні дослідження (наприклад: ЗАК, БАК, шкірний тест з atopічними та грибними алергенами та за необхідності інші додаткові);
- 3) інструментальні обстеження, які проводяться для виявлення алергена та підтвердження симптомів, наприклад: R-графія ОКГ, а також інші за необхідності.

#### **Лікування** спрямоване на:

1. ліквідацію алергічної реакції, зменшення набряку, зниження чутливості організму до гістаміну.
2. Введення парентеральних антигістамінних лікарських засобів з переходом на пролонговані антигістамінні препарати 2-3-го покоління.

*Антигістамінні препарати 2-го покоління — це лоратадин (klarитин);*

терфенадин; астемізол; акривастин та інші.

*Антигістамінні засоби 3-го покоління* - це група препаратів, які за своєю суттю є активними метаболітами діючих речовин другого покоління, але більш сучасні й мають виражений та триваліший ефект практично без седативної дії. При цьому в них тривала дія (до 24 годин) і велика ефективність щодо зниження алергічної реакції. Це левоцетиризин («Ельцет»); дезлоратадин («Еріус»); фексофенадин.

3. Внутрішньовенне введення глюкокортикоїдів: преднізолон (дорослим – 60-150 мг) або дексаметазон – 8-12 мг.

4. Симптоматичне лікування.

5. При загрозі ядухи – інтубація трахеї, штучна вентиляція легень.

6. Для виведення залишків алергену з організму можна дати сорбенти: завис активованого вугілля, смекту.

Невідкладного лікування вимагає набряк гортані, при якому необхідно негайно ввести підшкірно 0,1% розчин адреналіну в дозі, що відповідає віку (0,3-0,5-0,8 мл); внутрішньовенно або внутрішньом'язово один з антигістамінних препаратів (димедрол, супрастин, тавегіл тощо), гідрокортизон гемісукцинат (125 мг) або преднізолон гемісукцинат (60 - 90 мг). Хворий з набряком гортані потребує термінової госпіталізації у відділення інтенсивної терапії або реанімації. Йому необхідно забезпечити вдихання зволоженого кисню, введення діуретиків: фуросеміду (внутрішньовенно або внутрішньом'язово 1% розчин по 1-2 мл), 15% розчину маніту (внутрішньовенно струменево повільно або крапельно із розрахунку 1-1,5 г/кг маси тіла), 30% розчину сечовини (внутрішньовенно крапельно з розрахунку 0,5-1,5 г/кг маси тіла) та ін. У разі подальшого погіршення стану потрібна термінова трахеостомія. Прогноз, як правило, сприятливий.

Профілактика полягає у попередженні контакту хворого зі специфічним алергеном, лікування вогнищ хронічної інфекції, періодичному застосуванні антигістамінних препаратів (особливо в період цвітіння рослин при пилкової алергії).

**- Контрольні питання:**

1. Поняття про алергози.
2. Патогенез та типи алергічних реакцій.
3. Алергічні реакції негайного типу.
4. Анафілактичний шок.
5. кропив'янка.
6. набряк Квінке.
7. Сироваткова хвороба. Етіологія. Механізм розвитку.
8. Принципи лікування анафілаксії. Невідкладна допомога при тяжкій і анафілактичній формах.

## 22. ВТОРИННІ ІМУНОДЕФІЦИТИ. СТОМАТОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ХВОРОБ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

*Імунодефіцитом* називають стан, для якого характерне зниження функції імунної системи і опірності організму по відношенню до різних інфекцій.

З точки зору етіології (причин розвитку захворювання) розрізняють первинні і вторинні імунодефіцити. За клінічними ознаками і лабораторними даними вторинні і первинні імунодефіцити дуже схожі, аж до існування взаємозв'язку між характером імунних порушень і типом збудника. Принциповою відмінністю залишається причина, яка лежить в основі імунних порушень: при первинних це природжений дефект, при вторинних - набутий.

*Набуті (вторинні) імунодефіцити* зустрічаються набагато частіше за первинні. Зазвичай вторинні імунодефіцити розвиваються на тлі дії на організм несприятливих чинників довкілля або різних інфекцій. Як і у разі первинних, при вторинних імунодефіцитах можуть порушуватися окремі компоненти імунної системи, або уся система в цілому. Більшість вторинних імунодефіцитів (окрім викликаного інфекцією вірусом ВІЛ) є оборотними і добре піддаються лікуванню.

### ***Механізми виникнення і розвитку захворювання***

*Набутий (вторинний) імунодефіцитний стан* - це порушення імунної системи, що розвиваються в постнеонатальному періоді або у дорослих і не є результатом генетичних дефектів.

Таким чином, під терміном "*вторинний (набутий) імунодефіцит*" слід розуміти порушення імунітету, які виникають в результаті соматичних і інших хвороб, а також інших чинників і мають клінічні прояви (Міжнародна класифікація хвороб, X перегляд).

*Набутий (вторинний) імунодефіцит* - це клініко-імунологічний синдром:

- а) розвинувся на фоні раніше нормально функціонуючої імунної системи;
- б) характерне стійке значне зниження кількісних і функціональних показників специфічних і/або неспецифічних чинників імунорезистентності;
- в) є зоною ризику розвитку хронічних інфекційних захворювань, аутоімунної патології, алергічних хвороб і пухлинних новоутворень.

### ***Особливості вторинного імунодефіциту.***

1. порушення в системі імунітету дійсно вторинні і з'являються на фоні раніше нормального здоров'я, як в клінічному, так і в імунно-лабораторному відношенні. Це можна з'ясувати у бесіді з хворим.

2. Порушення імунної системи повинні носити стійкий і виражений характер. Це важлива умова, оскільки відомо, що показники імунної системи лабільні, що дозволяє різним її ланкам взаємодоповнювати і "підстраховувати" один одного. Тому транзиторні, тимчасові зміни параметрів імунітету можуть бути обумовлені особливостями ситуативного реагування.

3. Порушення в імунній системі мають не лише кількісний характер. Слід оцінювати також функцію клітин. Відомі випадки, коли зниження кількості

НК-клітин компенсувалося їх підвищеною функціональною активністю. Якщо зниження кількості тих або інших клітин імунної системи супроводжується одночасним порушенням їх функції - це найважливіша лабораторна ознака імунодефіциту.

4. Порушення в системі імунітету можуть впливати на показники як специфічного (адаптивного) імунітету, так і неспецифічної резистентності, тобто природженого (природного) імунітету.

5. Порушення в системі імунітету характеризуються пригнічуючим ураженням одного з ланцюгів імунітету (клітинного, гуморального, компліментарного або фагоцитарного), інші зміни імунологічних показників носять вторинний, як правило, компенсаторний характер. Можливі комбіновані порушення імунітету.

#### ***Основні ознаки вторинних імунодефіцитів :***

- відсутність зв'язку із спадковістю і генетичною обумовленістю;
- виникнення на тлі нормальної реактивності у зв'язку із захворюванням, дією несприятливих фізичних і біологічних чинників, способів або засобів лікування;
- збереження дефіциту при лікуванні основного захворювання і усуненні чинників, що індукують його;
- відсутність або тривала уповільнена нормалізація імунного статусу.

#### ***Клінічна картина захворювання (симптоми і синдроми)***

Серед вторинних імунодефіцитів виділені три форми:

1. набута;
2. індукована;
3. спонтанна

*Набутою* формою вторинного імунодефіциту є синдром набутого імунодефіциту (СНІД), що розвивається в результаті ураження імунної системи вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

*Індукована форма* вторинного імунодефіциту виникає в результаті конкретних причин, що викликали її появу: рентгенівське випромінювання, цитостатична терапія, застосування кортикостероїдів, травми і хірургічні втручання, а так само порушення імунітету, що розвиваються повторно по відношенню до основного захворювання (діабет, захворювання печінки, нирок, злоякісні новоутворення).

*Спонтанна форма* вторинного імунодефіциту характеризується відсутністю явної причини, що викликала порушення імунної реактивності. Клінічно вона проявляється у вигляді хронічних, часто рецидивуючих інфекційно-запальних процесів бронхо-легеневого апарату, додаткових пазух носа, уrogenітального і шлунково-кишкового тракту, очей, шкіри, м'яких тканин, викликаних умовно патогенними мікроорганізмами. Тому хронічні, часто рецидивуючі, уповільнені, такі, що важко піддаються лікуванню традиційними засобами запальні процеси будь-якої локалізації у дорослих розглядаються як клінічні прояви вторинного імунодефіцитного стану. У кількісному відношенні спонтанна форма є домінуючою формою вторинного імунодефіциту.

***Види імунодефіцитів*** (залежно від етіологічного чинника):

- уточнений (інфекційний, токсичний, метаболічний, фізичний, психогенний, посттравматичний, з вказівкою конкретного діагнозу - захворювання, що його викликало);
- неуточнений (криптогенний або есенціальний, або ідіопатичний, або спонтанний діагностується за відсутності будь-якого етіологічного чинника)

***Види уточнених імунодефіцитів***

- *Інфекційний імунодефіцит* формується в результаті дії інфекційного збудника, вкл. умовно патогенні (віруси, бактерії, протозої, грибки, гельмінти).
- *Токсичний імунодефіцит* розвивається за умов тривалого впливу екзо- і ендотоксинів, ксенобіотиків (екзогенний, медикаментозний, професійний, ендегенний, опіковий).
- *Метаболічний імунодефіцит* - за тривалого порушення обміну речовин, а також кислотно-лужної рівноваги (харчовий, обмінний, через дефіцит білків, порушення всмоктування).
- *Фізичний імунодефіцит* розвивається в результаті тривалої дії на організм людини іонізуючого і ультрафіолетового опромінення, дії високих частот і полів тощо.
- *Психогенний імунодефіцит* розвивається за умов тривалої дії психоемоційного перевантаження, стресів, захворювань ЦНС.
- *Посттравматичний імунодефіцит* (в т.ч. операційний) розвивається за умов важких великих травм, опіків, об'ємних і тривалих оперативних втручань, крововтрат, лімфореї.

***Типи дефектів імунної системи:***

- Лімфоцитарний імунодефіцит характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами Т-клітинної ланки імунної системи.
- Гуморальний імунодефіцит характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами В-клітинної ланки імунної системи, у тому числі продукції імуноглобулінів.
- Фагоцитарний імунодефіцит характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами клітин фагоцитарної ланки імунної системи.
- Комплементарний імунодефіцит - характеризується стійкими змінами рівня і активності компонентів комплементу.
- Комбінований імунодефіцит характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами показників декількох (двох або більше) ланок імунної системи. Доцільно виділяти провідний дефект (наприклад, комбінований дефект імунітету з перевантаженням лімфоцитарного).

***Класифікація вторинного імунодефіциту за клінічною формою:***

- *Автоімунна форма* характеризується відповідними клінічними і лабораторними даними (гіпергамаглобулінемією, підвищеним рівнем ЦК і т.п.).
- *Алергічна форма* (вкл. ІgE-залежний, реагіновий) характеризується відповідними клінічними (гіперчутливість шкіри і слизових оболонок в першу



чергу дихальної системи і шлунково-кишкового тракту) і лабораторними даними (еозинофілія, підвищений рівень IgE і тому подібне).

- *Імунопроліферативна форма* характеризується формуванням пухлин в різних органах і системах з нагромадженням пухлинної маси лімфоїдно-моноцитарно-клітинного складу, збільшенням розмірів селезінки, мигдалин, аденоїдів, тимуса, пейєрових бляшок тощо.

- *Паранеопластична форма* характеризується порушенням функціонування імунної системи у онкологічних хворих в результаті дії пухлини на організм і ураження імунної системи після використання протибластомних засобів (цитостатична терапія, опромінення і тому подібне).

- *Нейрогенна форма* (синдром хронічної втоми, нейроімунноендокринний синдром, імунодефіцит при психічних хворобах і т.п.).

- *Змішана форма* - характеризується наявністю у хворого двох або більше форм; доцільно виділяти провідну форму (наприклад, змішана форма з переважанням аутоімунної).

#### **Варіанти перебігу імунодефіцитів :**

*Гострий* - клініко-лабораторні ознаки імунодефіциту розвиваються і зберігаються впродовж 1 місяця.

*Підгострий* - клініко-лабораторні ознаки імунодефіциту розвиваються і зберігаються впродовж 3 місяців.

*Хронічний* - клініко-лабораторні ознаки імунодефіциту розвиваються і зберігаються впродовж 6 місяців.

*Рецидивуючий* - клініко-лабораторні ознаки імунодефіциту повторно формуються раніше, ніж через 6 місяців після успішно проведеного лікування.

**Ступені імунної недостатності** (залежно від абсолютної кількості лімфоцитів, норма абсолютної кількості лімфоцитів - 1,4-3,2 г/л) :

1. *ступінь імунної недостатності - мінімальний (ІН-1)* - абсолютна кількість лімфоцитів складає 1,4-1,2 Г/л; лабораторні показники понижені на 15-30% від середньої нормальної величини. Клінічно імунодефіцит може не проявлятися (компенсована форма).

2. *ступінь імунної недостатності - середній (ІН-2)* - абсолютна кількість лімфоцитів складає 1,1-0,9 г/л; лабораторні показники понижені на 35-55% від середньої нормальної величини. Клінічно імунодефіцит може проявлятися одним або комбінацією декількох клінічних синдромів, підгострим або хронічним варіантом розвитку.

3. *ступінь імунної недостатності - високий (ІН-3)* - абсолютна кількість лімфоцитів складає менше 0,9 г/л; лабораторні показники понижені більш ніж на 55% від середньої нормальної величини. Клінічно імунодефіцит проявляється вираженими клінічними симптомами.

**Діагностика захворювання.** Першим етапом діагностики є збір анамнезу і з'ясування скарг хворого. При імунодефіциті в анамнезі зазвичай виявляються рецидивуючі інфекції, характер і локалізація яких може вказувати на його вид. Алергічний процес має свої особливості і вже тільки на підставі анамнезу можна іноді встановити правильний діагноз.

Характерні риси має анамнез при автоімунних захворюваннях, що дозволяє відрізнити їх від інших видів патології. Лімфопроліферативні і онкологічні процеси також мають властиві їм ознаки. Наступним етапом є проведення імунологічних досліджень, що дозволяють оцінити імунний статус хворого з передбачувані імунодефіцитом.

*"Імунний статус"* - це стан системи імунітету здорової або хворої людини в певний момент часу за конкретних умов довкілля.

*Імунологічний, або імунний статус (ІС)* характеризується комплексом інформативних показників, що відбивають стан різних ланок системи імунітету у момент дослідження при конкретному процесі або захворюванні. Відбиваючи форму і варіант захворювання, показники ІС служать основою для створення імунологічного "образу" хвороби, тобто її імунологічної характеристики, для виявлення в ній дефектної ланки.

*Оцінка імунного статусу* - це процес отримання комплексу неспецифічних і специфічних кількісних і функціональних показників, що відбивають стан системи імунітету.

Лабораторна оцінка стану системи імунітету за багатьма показниками конкретизує уявлення про імунодефіцит, ступінь порушень і у поєднанні з ідентифікацією патогена за допомогою імунологічних методів дозволяє вибрати імунотерапевтичний засіб.

**Імунодіагностика** - це застосування сукупності імунологічних методів для виявлення захворювання або визначення збудника хвороби в досліджуваному матеріалі. Усі методи імунодіагностики діляться на 2 групи:

*Загальні неспецифічні методи*, що характеризують стан різних ланок системи імунітету: лімфоцитів, гранулоцитів, макрофагів, комплементу. Зазвичай їх застосовують для виявлення дефекту в системі імунітету, тобто при імунодефіцитах.

*Специфічні методи*, що дозволяють виявити антитіла, імунні Т-лімфоцити, антигени збудника в організмі людини або в зовнішньому середовищі. Ці методи використовують для діагностики інфекцій, алергії, аутоімунних захворювань.

Стандарт діагностики при вторинних імунодефіцитних станах представлений наступними дослідженнями:

### **1. Обов'язкове лабораторне обстеження:**

Згідно із стандартами діагностики і лікування основного захворювання;

- Дослідження імунного статусу (визначення загальної кількості лейкоцитів, лімфоцитів, субпопуляцій Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, рівня імуноглобулінів А, М, G, фагоцитозу);
- Контроль виявлених порушень після курсу проведеної терапії.

### **2. Додаткові методи дослідження :**

- Визначаються основним захворюванням і супутньою патологією;
- Спеціальні імунологічні дослідження залежно від клінічних проявів і дефектів, що виявляються, при первинній оцінці імунного статусу основними найбільш поширеними методами (дослідження функціональної активності різних класів і субкласів лімфоцитів, гемолітичної активності системи комплементу, неспецифічні гострофазні показники, інтерфероновий статус, імунний контроль умовнопатогенних інфекцій та ін.).

#### **Молекулярно-генетичні дослідження**

- **Аналіз ДНК:** Виявлення мутацій у генах, що відповідають за функцію імунної системи, за допомогою методів секвенування (NGS, Sanger секвенування).
- **Тест на мутації специфічних генів:** Використання панелей генів, що часто пов'язані з імунодефіцитами, для точного визначення генетичних змін.

#### **4. Інші методи**

- **Поточнаа цитометрія:** Аналіз експресії поверхневих маркерів на клітинах імунної системи для виявлення дефіцитів окремих субпопуляцій лімфоцитів.

#### **3. Інструментальна діагностика:**

- Згідно із стандартами діагностики і лікування основного захворювання і супутньої патології.

#### **4. Консультації фахівців :**

- Згідно із стандартами діагностики і лікування основного захворювання і супутньої патології.

#### **Лікування захворювання.**

**Консервативне лікування** - етапи лікування і імунореабілітації хворих з придбаними імунодефіцитними станами і вторинними імунодефіцитами

1. Усунення етіологічного чинника.
2. Антимікробна терапія.
3. Замісна імунотерапія.
4. Профілактика інфікування.
5. Імунокоригуюча терапія.
6. Протирецидивна імунокорекція і імунореабілітація.

Терапія хворих з вторинними імунодефіцитами включає: 1) усунення симптомів клінічних синдромів, у тому числі інфекційних; 2) корекцію самого імунодефіциту; 3) профілактику рецидивів і ускладнень імунодефіциту.

#### **I. Етап імунокоригуючої терапії (гострий період)**

Основним показанням для призначення імуномодуляторів служить наявність імунодефіциту, діагноз якого встановлюють за клінічними і лабораторними даними. Початково виділяють 3 групи людей : 1) особи (хворі), що мають клінічні ознаки порушень імунітету у поєднанні зі змінами його параметрів, виявлених імунологічними методами; 2) особи (хворі), що мають тільки клінічні ознаки порушень імунітету (без лабораторних даних); 3) особи з відхиленнями показників СІ, але клінічно здорові. Імуномодулятори

рекомендується призначати тільки хворим. Коригувати зміни (ймовірно, компенсаторні) імунного статусу у клінічно здорових осіб не рекомендується.

Поєднання місцевої і загальної імунокоригуючої терапії дозволяє досягти найбільшого клінічного ефекту. Комбінована імунокорекція може включати сукупність 3-4 засобів і способів різного впливу, що переважно впливають на різні ланки імунітету.

### **1. Т-клітинні вірусіндуковані імунодефіцити**

- Протівірусні препарати (ацикловир)
- Інтерферони ( $\alpha$ ,  $\gamma$ , лейкоінтерферон)
- Т-стимулятори (т-активін в дозі 0,01% р-р- 1 мл п/до, тимоптин в дозі 100 мкг, тимоген 0,01% -1 мл в/м, тимолін 10 мг)
- імунофан 1 мл 0.005% р-ра в/м 1 раз на день № 10
- галавіт 200 мг 1 раз на день в/м № 10
- Т-цитокіни (ІЛ-2 - ронколейкін та ін.)
- Поліоксидоній в дозі від 6 до 12 мг.

### **2. В-клітинні імунодефіцити, асоційовані з бактеріальними інфекціями**

- Антибактеріальні (протигрибкові) препарати
- Імуноглобуліни (антитіла) при важкій течії внутрішньовенно:

#### ***IgG - вмісні:***

- сандоглобулін 1,0; 3,0; 6,0; 12 г у флаконі;
- октагам 50, 100, 200 мл у флаконі;
- інтраглобін 2,5 г; 5,0 г;
- імуноглобулін нормальний людський для в/в введення біавен 1,0; 2,5.

#### ***IgM - вмісні:***

- пентаглобін 5% -10,0 мл; 20,0 мл, 50,0 мл

Замісна терапія проводиться в режимі насичення (рівень імуноглобуліну G не менше 400 мкг / мл), підтримуюча - під контролем лікаря-імунолога.

- мієлопід 0,003г, поліоксидоній в дозі від 6 мг до 12 мг
- Імунокоректори широкого спектру, комплекс цитокінів

### **3. Фагоцитарні антибактеріальні імунодефіцити (протигрибкові препарати)**

Імуностимулятори широкого спектру :

- поліоксидоній в дозі від 6 до 12 мга;
- лікопід в дозі 1 мга - 10 мг.

Препарати гранулоцитарно-макрофагальних колонієстимулюючих чинників:

- молграмостим (лейкомакс) 150 мкг; 300 мкг; 400 мкг;
- філграстим (нейпоген) 300 мкг, 480 мкг.
- граноцит (ленограстим) 105, 265 і 365 мкг.

Замісна терапія:

- лейкомаса.
- цитокіни

4. При порушенні синтезу  $\alpha$ - і  $\gamma$ -інтерферонів або необхідності в його стимуляції (при Т-клітинному дефіциті, хронічній вірусній інфекції) показано призначення препаратів інтерферону і його індукторів:

- природні інтерферони (людський лейкоцитарний інтерферон, егіферон, лейкинферон);
- рекомбінантні інтерферони (реаферон, роферон, виферон, інтрон);
- індуктори інтерферонів (амиксин, циклоферон, неовир, напівдан);
- Вітаміни (С та ін.), мікроелементи

### **Додаткова терапія**

Екстракорпоральні методи імунокорекції :

- Екстракорпоральна імунофармакотерапія (ЕІФТ);
- Плазмаферез;
- Імуносорбція.

### **II. Етап протирецидивної імунореабілітації (при ремісії)**

- Адаптогени (женьшень, елеутерокок та ін.)
- Імуностимулятори рослинного походження (імунофан і ін.)
- Санаторно-курортне лікування
- Фізіотерапія (КВЧ, ультразвук та ін.)
- Імуностимулюючі вакцини широкого спектру (лікопід, рибомуніл, ВП-4, стафілококовий анатоксин)

Вид імунокорекції (загальна і місцева) і її конкретний метод (фізичний, хімічний, біологічний) визначається природою дефіциту і його приналежністю до того або іншого варіанту порушення імунної системи.

**Тривалість** амбулаторного або стаціонарного лікування залежить від характеру і тяжкості хвороби і складає від 3 тиж до 2-х міс.

Для зменшення контактів хворого з мікроорганізмами застосовують різні способи ізоляції. Відомі прості і технічно складні методи профілактичною ізоляції. До перших відносяться: Відділення окремої палати з санітарним вузлом (боксу) для хворого; використання персоналом змінюваних халатів, масок, рукавичок, ретельного миття рук; хворим забороняють сирі фрукти, овочі, молочні продукти - можливі джерела грамнегативних бактерій. Складніші технології спрямовані на очищення повітря навколо хворого.

Усунення етіологічного чинника можливе, коли відома причина вторинного ІД - імунодепресивні дії, професійні агенти та ін., які необхідно усунути.

**III. Терапія інфекційних ускладнень.** Оскільки вторинні імунodefіцити проявляються інфекційними ускладненнями, то протимікробна терапія займає ключове місце в їх лікуванні. Вибір препаратів залежить від виду мікрофлори і особливостей хвороби. Проте часто потрібна комплексна терапія із-за наявності асоціацій мікроорганізмів.

**Антибактеріальна терапія.** Бактерійні інфекції часто рецидивують. Лікування включає основний курс і підтримувальну терапію. Використовуються принципи раціональної антибактеріальної терапії. Тривалість антибіотикотерапії перевищує в 2-3 рази період лікування звичайних хворих. Застосовуються високі дози антибіотиків широкого спектру дії, їх комбінації, тривалі курси кожного препарату (до 10-14 днів при його ефективності). Купування загострень бактерійних інфекцій досягається послідовним проведенням 2-3 і більше курсів антибіотикотерапії, загальною

тривалістю не менше 4-5 тижнів. Тривалість лікування одним препаратом складає від 10 до 21 дня.

Для активної неспецифічної і напівспецифічної терапії використовують умовно-патогенні мікроорганізми у вигляді гетеровакцин, що складаються з мікробів, що колонізують дихальні шляхи (рибомуніл, ІРС-19), або використовують імуностимулятори (лікопід, поліоксидоній). Схожий ефект мають препарати нуклеїнових кислот, зокрема, нуклеїнат Na, що отримується з дріжджів. Він зменшує дефіцит Т- і В-клітин, ІgМ, підвищує стійкість до зараження багатьма бактеріями, позитивно зарекомендував себе при хронічному паротиті, хронічному бронхіті, виразковій хворобі, а також в лікуванні ускладнень радіо- і хіміотерапії.

Серед засобів імуномодулюючої терапії показані препарати з органів імунітету (тактивін, тімалін, міелопід та ін.). Вибір засобів визначається варіантом імунодефіциту, порушенням його певних ланок.

**Противірусна терапія.** Противірусні препарати у хворих з вторинними імунодефіцитами застосовують з лікувальною і профілактичною метою. У хворих з гуморальними і багатьма комбінованими дефектами грибова інфекція зустрічається не часто, тому противірусні препарати (ністатин, леворин, флуконазол, дифлюкан, клотримазол) застосовуються в профілактичних дозуваннях при повторних курсах антибіотиків.

Тривалий час основним противірусним препаратом при поширеному кандидозі був амфотерицин В. Перевагою цього препарату є його висока ефективність і можливість внутрішньовенного і ендолімбального введення, що буває необхідно при вісцелярних кандидозах або кандидозному менінгіті. Проте препарат токсичний, що обмежує його застосування найбільш важкими мікозами (при інфекції аспергілами по 1 мг/кг/добу 6 міс). Менш токсична його ліпосомальна форма - амбізом (3-5 мг/кг). Безпечні для життя поверхневі кандиди-інфекції, зокрема рецидивуючий шкірно-слизовий кандидоз, ефективно усуваються препаратами імідазольної групи. Кетоконазол (нізорал, орунгал) в дозі 200-400 мг в добу призводить до очищення слизових оболонок від нальотів молочниці впродовж 24-72 годин. Усунення шкірних ушкоджень вимагає 2-9 тижнів. Ентеральне лікування доцільно поєднувати з місцевим застосуванням противірусних мазей і рідин. Незважаючи на хороший ефект, спостережуваний упродовж усього курсу лікування і в найближчі після його завершення терміни, відміна препарату призводить до поступових рецидивів грибових уражень. Тому схеми лікування хворих хронічним кандидозом індивідуальні. Мала токсичність дифлюкана і хороша переносимість хворими дозволяє проводити тривале лікування навіть у маленьких дітей. Для профілактики пневмоцистної пневмонії застосовують флуконазол або інтраназол (5-10 мг/кг/добу). Проте, якщо на тлі застосування антибіотиків широкого спектру дії фебрилітет зберігається 5-7 днів, а гриби не вдається виділити, рекомендується амфотерицин в дозі 0,5-0,6 мг/кг/добу.

**Противірусна терапія** показана при Т-клітинних і інтерферонових імунодефіцитах. Профілактика деяких вірусних інфекцій досягається завдяки вакцинації при збереженні у хворого синтезу антитіл. Їх дефіцит

супроводжується вірусним енцефалітом і менінгітами, ЕСНО - вірусними інфекціями.

При лікуванні вірусних респіраторних інфекцій використовують усі загальноприйняті засоби, а також додаткові лікувальні або профілактичні заходи, попереджуючі розвиток ускладнень з урахуванням конкретного дефекту імунітету (антибіотики, позачергове переливання плазми або введення гамма-глобуліна).

Ефективним засобом терапії гострих герпетичних інфекцій (генітальних, проктитів, пневмоній) є препарат ацикловір (400 мг всередину через 8 годину, противорецидивно - 200-400 мг через 12 годину), дія якого заснована на блокуванні специфічних ферментів вірусу, при герпесі і цитомегаловірусній інфекції (ЦМВ) використовують також фоскарнет (60 мг/кг в/в кожні 8 годин), ганцикловір по 5 мг/кг в/в через 12 годин, потім фамцикловір (250 мг всередину через 8 годин). При важкій герпес-zoster інфекції - ацикловір по 10 мг/кг в/в через кожні 8 годин 7-14 діб; у легких випадках - по 800 мг всередину через 4 години, або фамцикловір по 500 мг всередину через 8 годин; чи валацикловір по 1 г всередину через 8 годин.

Інтерферон має противірусну, імуномодулюючу, антипроліферативну і радіопротекторну дію. Індуктори інтерферону - циклоферон, аміксин, неовір призначають в добовій дозі 5-8 мг/кг повторними курсами впродовж 5-10 днів при тривалих інфекціях - гепатитах, герпесі, хламідійній, кампілобактеріозі. Полудан застосовують у вигляді очних крапель і субкон'юнктивальних ін'єкцій.

Противірусну дію має ізопринозин. Лінкоміцин пригнічує багато вірусів (герпес 1 типу, енцефаломієліту та ін.).

Герпімун 6 (імуноглобулін проти вірусу герпесу 6 типу людини рідкий) для в/м введення застосовують для лікування хворих герпетичною інфекцією з ураженням нервової системи, викликаної вірусом герпесу 6 типу. Вводять в/м по 3 мл (2 ампули по 1,5 мл) один раз на три дні до 9 ін'єкцій. Випускається в ампулах по 1,5 мл. Імуноглобулін людини проти вірусу Епштейна-барр застосовують для лікування захворювань, викликаних вірусом Епштейна-Барр, у тому числі енцефаліту, енцефаломієліту, менінгоенцефаліту, арахноїдиту, інфекційного мононуклеозу. Дорослим імуноглобулін вводять в/м по 4,5 мл (3 ампули по 1,5 мл) 1 раз в три дні. Курс лікування до 5 ін'єкцій.

**Противірусна терапія.** В лікуванні паразитарних інфекцій у хворих з недостатністю імунітету використовують загальноприйняті препарати і дозування.

При токсоплазмозах застосовують піриметамін (100 мг всередину в 1-у добу, потім 75 мг), сульфадіазин (25 мг/кг через 6 годину) або кліндаміцин (600 мг всередину через 6 годину). Імуноглобулін людини проти *Toxoplasma Gondii* застосовують для лікування токсоплазмозу (ураження уrogenітальних шляхів, жінкам з важким акушерським анамнезом, у тому числі вагітним).

**Профілактична імунізація.** Згідно з меморандумом ВОЗ (1995), живі вакцини не повинні вводитися у важких випадках недостатності імунітету:

- при вторинній гіпогамаглобулінемії

- при набутих ІД у зв'язку з лімфомами, лімфогранулематозом, лейкозом і іншими онкозахворюваннями системи імунітету
- при лікуванні імунодепресантами і променевою терапією

**Профілактика набутих імунодефіцитних станів.** Профілактика вторинних імунодефіцитів може попереджувальною протирецидивною. Перша полягає у своєчасній і повноцінній терапії захворювань, які можуть бути причиною цих дефектів; ранній діагностиці дисбалансу в СІ, що є основою його розвитку; своєчасній корекції цього дисбалансу.

Протирецидивна профілактика базується на диспансеризації хворих і імунореабілітації тих, у яких виявлений вторинний імунодефіцит. Такі хворі повинні регулярно обстежуватися і при виявленні у них в динаміці негативних зрушень потрібна імунокорекція.

**Неспецифічна імунореабілітація і імунопрофілактика.** Важливим етапом в лікуванні хворих є протирецидивна імунопрофілактика, що проводиться в період ремісії. Застосування "м'яких" імуностимуляторів у випадках достатньо збереженої реактивності імунітету попереджає рецидиви захворювання, тобто забезпечує імунореабілітацію. З цією метою в період ремісії призначають перорально адаптогени, імуностимулятори рослинного походження (ехінацея, женьшень та ін.), а також вітаміни і мікроелементи. Використовують курси фізіоімунотерапії (КВЧ, магнітотерапію та ін.).

**Імунопрофілактика професійних імунодефіцитів.** Апробовані дві схеми: 1-а схема включала нуклеїнат натрію, ундевіт і екстракт елеутерокока; 2-а - рибоксин, ундевіт, екстракт елеутерокока, які призначали впродовж 20-45 днів.

**Імунореабілітація при набутих імунодефіцитних станах.** При складанні комплексу імунокоригуючої терапії перше призначення в комплексі, як правило, має бути визначальним і відповідати основному дефекту імунітету, потім підбираються засоби однонапрямленої дії, але опосередковуючі подібний ефект терапії через інший механізм. Після проведення основної схеми лікування ВІД проводиться фонові терапія, комплекс якої, у свою чергу, визначається характеристикою клінічної маски імунодефіцитного стану. Основна мета фонові терапії - подальша імунореабілітація.

У тих випадках, коли немає реальної можливості провести імунологічне обстеження хворого для ідентифікації імуного дефекту і підбору коригуючої терапії (наприклад, в умовах сільського регіону), можна рекомендувати до практичного використання **терапевтичні комплекси реабілітації**, засновані на клінічних даних про хворого.

Такі схеми лікування можуть включати:

- а) препарати з групи біогенних стимуляторів, які сприяють поліпшенню презентації різних антигенів (бактерійних, вірусних, грибкових і змішаних) через системи фагоцитозу
- б) засоби, стимулюючі анаболічні процеси
- в) препарати, що активують окислювально-відновні реакції в тканинах (у тому числі і в імунокомпетентних органах)



г) мікроелементи і їх з'єднання

д) медикаментозні засоби, що покращують обмін речовин в нервовій системі з непрямым опосередкуванням в системі імунітету (препарати амінокислот для стимуляції білкового обміну і енергетичних процесів в тканинах мозку, підвищення їх дихальної активності, ноотропні засоби для формування асоціативних зв'язків між клітинами головного мозку; препарати, компенсуючі гіпоксію в ЦНС і покращуючі обмін ліпідів, наприклад, пангамат кальцію.

*Клінічними показаннями в таких випадках можуть бути:*

1. Рецидивування запальних захворювань з ризиком розвитку хронічних форм і формуванням хронічного осередку інфекції.

2. Схильність до генералізації гнійно-септичного захворювання (за клінічними даними).

3. Наявність побічних незвичайних або псевдоалергічних реакцій на традиційні препарати.

4. Тривала слідова астено-вегетативная дисфункція нервової системи, зміни в периферичній крові типу нейтропенії, лейкопенії, тромбоцитопенії, лімфоцитопенії і т.д.

Для профілактики **розвитку хронічного захворювання** рекомендується наступне профілактичне лікування з елементами імунореабілітації :

1. На тлі затихання гострої фази запалення призначаються ін'єкції торфота (відгін торфу) підшкірно або гумізолу, дорослим по 1 мл курсом 15-20 введень через день, можна чергувати з ін'єкціями екстракту алое рідкого (за відсутності непереносимості до нього).

2. Внутрішньовенне введення тіосульфату натрію (можна і всередину, але клінічний ефект при цьому дещо слабкіше) з метою м'якої десенсибілізації, дезінтоксикації і протизапальної дії. Клінічні ефекти опосередковують нивеляційей сірчистими з'єднаннями надлишку медіаторів підвищеної чутливості негайного і уповільненого типів, які в сукупності обумовлюють морфологічний еквівалент хронічного процесу. При призначенні всередину використовується 10% розчин тіосульфату натрію залежно від віку по 1 чайній, десертній або столовій ложці 3 рази в день; при внутрішньовенному способі застосовується 30% розчин по 1-1,5 мл до 5 років; по 2-3 мл дітям старше 5 років, дорослим по 5 мл 1 раз на добу, курс лікування складає зазвичай 10-14 днів.

3. Наступним призначенням рекомендується гліцерофосфат кальцію (стимуляція анаболізму в тканинах імунокомпетентних органів) у віковій терапевтичній дозі (всередину) на 5-7 днів.

### **СНІД. Ураження органів порожнини рота. Профілактичні та лікувальні засоби.**

**СНІД.** Синдром набутого імунодефіциту (СНІД, AIDS - *syndromum immunodefektionis aguisitae*) — контагіозне імунне захворювання вірусної етіології.

Для стоматологів існує небезпека зараження ВІЛ при випадкових укусах хворими на СНІД чи носіями вірусу, потраплянні їхньої слини на ушкоджену

шкіру чи слизові лікаря, при пораненні інструментарієм. Крім цього, застосування турбінної бормашини може стати причиною госпітальної інфекції, такої як СНІД та гепатит В. Тому лікар-стоматолог повинен займати активну позицію у виявленні ВІЛ-інфікованих хворих, а для цього йому потрібно бути добре обізнаним з ознаками захворювання, уважно аналізувати історію хвороби, проводити пальпацію лімфовузлів голови.

**Етіологія.** СНІД спричиняється вірусом родини ретровірусів, підродини лентівірусів. Таксономічним комітетом ВООЗ він був названий НІВ (Human immunodeficient virus), українською - вірус імунодефіциту людини (ВІЛ). Виявлено його 3 різновиди. Єдине джерело – заражена людина на будь-якій стадії. ВІЛ малостійкий у зовнішньому середовищі: при нагріванні до 56°C він гине протягом 30 хв, його вбивають усі дезінфікуючі засоби, сонячне проміння. При температурі 25°C інфекційність вірусу зберігається протягом 15 діб, при 37°C - 11 діб, при кімнатній температурі - 47 діб.

*Традиційно вважають, що вірус передається з біологічними рідинами організму трьома основними шляхами*

- 1) під час статевих контактів
- 2) при переливанні крові та її продуктів і при повторному використанні нестерильних голів та інших інструментів
- 3) внутрішньоутробно — від матері до плоду.

Після потраплення в організм людини та інтеграції до її геному ВІЛ деякий час може бути неактивним, а згодом починає функціонувати на повну силу. В останньому випадку клітина стає «фабрикою» вірусу. У період активності лімфоцити периферичної крові продукують протягом 3 днів до 2,5 млн копій вірусної РНК, при цьому до 40% білків, що синтезуються, є вірусними. І цією «фабрикою» вірусу є весь організм. Лімфоцити після напруженого продукування вірусу гинуть. Зі стовбурових клітин (в них вірус якщо й наявний, то в неактивній формі) утворюються попередники (вони теж продукують вірус у малих кількостях), і з них, зрештою, диференціюються лімфоцити, які «вибухають» вірусним синтезом.

На основі результатів *епідеміологічних досліджень* встановлено групи ризику: гомосексуалісти; повії; хворі на наркоманію, гемофілію; новонароджені діти жінок, хворих на СНІД, а також особи, що мешкають в ендемічній зоні; медперсонал (особливо хірурги, гінекологи, стоматологи).

У серпні 1990 р. в Амстердамі робочою групою провідних стоматологів з різних країн Європи було **висунуто класифікацію проявів у порожнині рота**, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією. Запропоновано розрізняти три групи проявів на основі ступеня вірогідного зв'язку з ВІЛ-інфекцією.

*Перша група — ураження СОПР, які найтісніше пов'язані з ВІЛ:*

1. Кандидоз (еритематозний, гіперпластичний, псевдомембранозний).
2. Волосяна лейкоплакія (вірус Епштейна - Барра) (рис. 70).
3. ВІЛ-гінгівіт
4. Виразково-некротичний гінгівіт
5. ВІЛ-пародонтит
6. Саркома Капоші

## 7. Лімфома не Ходжкіна

*Друга група — ураження, що меншою мірою пов'язані з ВІЛ-інфекцією:*

1. Атипові виразки (орофарингеальні)
2. Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
3. Захворювання слинних залоз (ксеростомія, одно- чи двобічне збільшення слинних залоз)
4. Вірусна інфекція (відмінна від зумовленої вірусом Епштейна — Барра): спричинена цитомегаловірусом, вірусом herpes simplex, людським папіломавірусом (бородавчасті ураження - кондилома гострокінцева, фокальна епітеліальна гіперплазія, бородавка звичайна), вірусом вітряної віспи (оперізучий лишай, вітряна віспа – рис. 71)

*Третя група — ураження, які, можливо, пов'язані з ВІЛ-інфекцією:*

1. Бактеріальні інфекції (включаючи гінгівіт, пародонтит), актиномікоз, туберкульоз, а також спричинені *Enterobacter cloacae*, *Echerichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium avium intracellulare* – рис. 72
2. Хвороба котячої подряпини
3. Загострення апікального періодонтиту
4. Грибкова інфекція некандидозної етіології (криптококоз, геотрихоз, гістоплазмоз, мукоромікоз)
5. Меланінова гіперпластація
6. Неврологічні порушення (тригемінальна невралгія, параліч лицьового нерва).
7. Остеомієліт.
8. Синусит.
9. Запалення підщелепної жирової клітковини (абсцес, флегмона).
10. Плоскоклітинна карцинома.
11. Токсичний епідермоліз.

**Клініка.** Для СНІДу характерна фазність перебігу. Інкубаційний період коливається від 6-8 міс до кількох років.

Центр контролю за захворюваннями (Джорджія, США) і ВООЗ (1988) запропонували таку **класифікацію** клінічних стадій СНІДу

- I. Інкубація
- II. Вірусоносійство
- III. Гостра ВІЛ-інфекція

а) персистуюча інфекція

б) генералізована інфекція

IV. Лімфаденопатія.

V. СНІД-асоційований комплекс.

VI. СНІД з розвитком інфекцій та пухлин.

Класифікація В.І.Покровського (1989) виділяє 4 стадії перебігу ВІЛ-інфекції:

I. Інкубація

II. Стадія первинних проявів

а) фаза гострої гарячки

б) безсимптомна фаза

в) персистуюча генералізована лімфаденопатія

### III. Стадія вторинних захворювань

А. Втрата маси тіла менше ніж 10%, поверхневі грибкові, бактеріальні або вірусні ураження шкіри і слизових, оперізуючий лишай, повторні фарингіти, синусити.

Б. Прогресуюча втрата маси тіла понад 10%, неясного генезу діарея, гарячка тривалістю більше 1 міс, волосяна лейкоплакія, туберкульоз легень, повторні або сталі бактеріальні, грибкові, вірусні та протозойні ураження шкіри і слизових, повторний/дисемінований herpes zoster, локальна саркома Калоші.

В. Генералізовані бактеріальні, вірусні, протозойні паразитарні захворювання, пневмоцистна пневмонія, кандидоз стравоходу, атиповий мікобактеріоз, позалегеновий туберкульоз, кахексія, дисемінована саркома Калоші, ураження ЦНС різної етіології

### IV. Термінальна стадія.

**Клініка** СНІДу насамперед зумовлена дефіцитом Т-клітинного імунітету і активацією сапрофітної мікрофлори. Захворювання проявляється тяжкими інфекціями, спричиненими грибами, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна - Барра, герпесу тощо, які не піддаються терапії, або розвитком пухлин (саркома Калоші, лімфома та ін.). Прояви СНІДу в порожнині рота досить різноманітні, що викликає труднощі в їх систематиці.

**Стадія інкубації:** Скарги, характерні для ВІЛ-інфекції, відсутні. В організмі відбувається активне розмноження вірусу. Клінічно ця стадія ніяк не проявляється. У ротовій порожнині - карієс і його ускладнення, хвороби пародонта і слизової оболонки порожнини рота, не зв'язані із ВІЛ-інфекцією. Щоб уникнути інфікування, стоматолог повинен дотримуватися заходів безпеки та неухильно виконувати правила дезінфекції та стерилізації стоматологічного інструментарію.

**Стадія первинних проявів:** Скарги, які характерні для ВІЛ-інфекції, відсутні. Можливі скарги на збільшення лімфатичних вузлів. В лімфатичних вузлах відмічається висока концентрація вірусу як в клітинах, так і поза ними. Вміст в крові ВІЛ відносно низький.

Рівень реплікації вірусу в цій стадії високий, що призводить до зниження кількості CD4+-лімфоцитів. Якщо їх кількість падає нижче 500 в 1 мкл крові, хвороба переходить в наступну стадію. Клінічних проявів немає. Клінічні симптоми не пов'язані з ВІЛ-інфекцією. У деяких хворих може спостерігатися збільшення лімфатичних вузлів. Діагностика включає виявлення антитіл до ВІЛ за допомогою УФО та імуноблотингу (ІБ). Стоматолог повинен зберігати настороженість по відношенню до ВІЛ-інфікування.

**Гостра стадія** ВІЛ-інфекції може протікати без вторинних захворювань (варіант Б) і може ускладнюватися приєднанням вторинних захворювань (варіант В).

*ВІЛ-інфекція без вторинних захворювань:*

**Скарги:** На підвищення температури тіла до 37,5—38 °С. Інколи на шкірі, виразки на слизовій оболонці стравохода, геніталій, інколи слизовій оболонці

порожнини рота. Збільшення лімфатичних вузлів. Безпричинна слабкість, зтомлюваність, головний біль, нудота, блювання.

*Огляд зовнішній; огляд порожнини рота:* Папульозний, петехіальний, уртикарний висип, коровий висип на лиці, тілі, кінцівках. Висип подібний з висипом при корі та вітряній віспі. Можливі збільшення селезінки, печінки, виразкові ураження слизової оболонки порожнини рота, стравохода, геніталій. Лімфаденопатія. Найчастіше збільшуються пахвинні, шийні, потиличні лімфатичні вузли, які неболючі, рухомі, не спаяні між собою і з навколишніми тканинами. Діаметр лімфатичних вузлів в середньому - 2-3 см. *Діагностика:* Можливе визначення вірусу в плазмі. З початком гострої стадії в сироватці крові антитіла можуть бути відсутні. Для діагностики доцільно використовуват ПЦР, яка дозволяє знайти вірусну РНК або антиген р24. Пр визначенні кількості CD<sup>4+</sup>-Т-лімфоцитів відмічається їх транзиторне зниження. Стоматолог може запідозрити ВІЛ-інфекцію на основі поєднання гострої псевдосимптоматики кору, вітряної віспи чи мононуклеозно подібної симптоматики із лімфаденопатією.

*ВІЛ-інфекція із вторинними захворюваннями:*

*Патогенез:* відбувається інтенсивна дисемінація вірусу. Резервуаром є селезінка, лімфовузли, мигдалики. Гострий перебіг зумовлений вірусною інтоксикацією. Транзиторне зниження кількості CD<sup>4+</sup>-лімфоцитів може зумовити появу слабо вираженого і недовготривалого герпетичного або кандидозного стоматиту, які добре піддаються лікуванню.

*Скарги:* Підвищення температури тіла до 38°C. Діарея, висипання на шкірі. Виразки на слизовій оболонці стравохода, геніталій, інколи на слизових ротової порожнини. Збільшення лімфатичних вузлів. Безпричинна слабкість, стомленість, головний біль, нудота, блювання.

*Зовнішній огляд:* Папульозний, петехіальний, уртикарний висип, коровий висип на лиці, тілі, кінцівках. Регіонарні лімфатичні вузли: лімфаденопатія. Найчастіше збільшуються пахвинні, шийні, потиличні лімфатичні вузли, які неболючі, рухомі, не спаяні між собою і з навколишніми тканинами. Діаметр лімфатичних вузлів в середньому 2-3 см. У ротовій порожнині: на слизовій оболонці порожнини рота можуть бути мікотичні нальоти, ерозії, характерні для герпетичного ураження.

*Діагностика:* Можливе визначення вірусу в плазмі. Визначення антитіл до ВІЛ. З початком гострої стадії в сироватці крові антитіла можуть бути відсутні (виявляються від 3-12 тижнів до 5-8 місяців з моменту зараження). Для діагностики доцільно використовувати ПЛР, яка дозволяє виявити вірусну РНК або антиген р24. При визначенні кількості CD<sup>4+</sup>-Т-лімфоцитів відмічається їх транзиторне зниження. Стоматолог може виявити ВІЛ-інфекцію на основі поєднання гострої псевдосимптоматики кору, вітряної віспи чи мононуклеозоподібних симптомів із лімфаденопатією.

На цій стадії хворому необхідна буде протиретровірусна терапія.

**Латентна стадія – затишшія хвороби.**

**Стадія вторинних захворювань -** розвивається вслід за стадією первинних проявів або після латентного періоду хвороби. Виділяють 4А, 4Б, 4В стадії.

Стадія 4А настає через 5-10 років з моменту зараження. Інколи вважається продромальним періодом СНІДу, є переходом до СНІД-асоційованого комплексу. Клінічно виявляють ознаки вірусної інтоксикації - постійна або перемінна гарячка з температурою тіла в середньому до 38°C, нічною пітливістю, слабкістю, підвищеною стомлюваністю. Схуднення досягає 10%. Часто першочергово уражається слизова оболонка порожнини рота. Розвиваються кандидоз, герпетичний і виразково-некротичний гінгівостоматит, потім уражається шкіра. Часто виникає себорейний дерматит, лишай, запальні захворювання верхніх дихальних шляхів. Знижується маса тіла. Опортуністичні захворювання на цій стадії відносно легко піддаються лікуванню.

Стадія 4Б - Через 7-10 років від моменту зараження розвивається СНІД-асоційований комплекс. Гарячка продовжується більше 1 міс, діарея. Схуднення понад 10%. Важкі ураження шкіри та слизових практично не піддаються лікуванню. Персистуюча лімфаденопатія стає генералізованою. Перебіг опортуністичних інфекцій на цій стадії тяжкий. Віруси, бактерії, гриби, найпростіші уражають внутрішні органи. З'являються вогнища саркоми Капоші. Можливі плоскоклітинна карцинома, В-клітинна лімфома, ураження периферичної нервової системи. Вторинні захворювання погано піддаються лікуванню, часто рецидивують.

Стадія 4В - За критеріями МОЗ - найбільш близька СНІДу. Настає через 10-12 років з моменту зараження. Генералізовані, важкі, загрозливі для життя вторинні опортуністичні СНІД-асоційовані захворювання вірусної, бактеріальної, грибкової і протозойної природи. З інфекційних збудників найчастіше зустрічаються пневмоцисти, гриби *Candida*, віруси групи герпесу (простий герпес, оперізуючий герпес, цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барра). Розвиваються кахексія, дисемінована саркома Капоші. Всі хворі помирають від ускладнень, які пов'язані з інфекціями.

#### ОПОРТУНІСТИЧНІ ТА ВІЛ/СНІД-АСОЦІЙОВАНІ ІНФЕКЦІЇ

Класичний перебіг	Клінічний перебіг у ВІЛ-інфікованих	Прояви в порожнині рота у ВІЛ-інфікованих
<i>Простий герпес</i>		
Гострий герпетичний гінгівостоматит (первинний герпес) і хронічний рецидивуючий герпес. Первинними елементами при простому герпесі є везикули, після розрешення яких з'являються ерозії у вигляді афт при первинному герпесі. Ерозії при хронічному рецидивуючому герпесі мають неправильні	Простий герпес часто рецидивує без ремісій. Елементи ураження розміщені в нетипових місцях. Ерозії після розкриття везикул часто трансформуються у виразки. Виразки загоюються довго, погано піддаються лікуванню. Розвиваються важкі форми рецидивуючого герпесу. Уражаються не тільки слизова оболонка	Везикули виникають на слизовій оболонці язика, м'якого піднебіння, дна порожнини рота, на червоній облямівці губ з переходом на шкіру. Після розрешення везикул ерозії часто трансформуються у виразки діаметром від 0,5 до 3 см. Виразки кратероподібні, з припіднятими краями, неправильної форми. Дно виразок гіперемоване,

<p>поліциклічні обриси. Елементи ураження часто локалізуються на твердому піднебінні, спинці язика, яснах, щоках, губах. Часто уражається червона облямівка губ та прилеглі ділянки шкіри.</p>	<p>порожнини рота, але і шкірні покриви. Діагностика герпетичної інфекції ґрунтується на характерній симптоматиці і діагноз підтверджується серологічними методами чи виділенням вірусу.</p>	<p>може бути вкрите сіро-білим нальотом. Без адекватного лікування можлива дисемінація вірусу у вісцеральні органи, що ускладнює клінічний перебіг, а інколи слугує причиною летального кінця.</p>
<p><b><i>Оперізуючий герпес</i></b></p>		
<p>Вірусу властива нейродермотропність. Прояви - везикулярними висипаннями по ходу нервів. В порожнині рота везикули швидко руйнуються, утворюючи одиничні або зливні ерозії, покриті фібринозним нальотом. На шкірі на місці пухирів утворюються кірочки. Як правило, ураження розміщуються на одному боці тіла за ходом міжреберних нервів та гілок трійчастого нерва.</p>	<p>Появляється везикулярна висипка за ходом гілок ураженого чутливого нерва із розвитком гангліонатів. Генералізовані шкірні зміни зустрічаються в 2—4% випадків рецидивів оперізуючого герпесу чи його дисемінація говорять про прогресування ВІЛ-інфекції. Хворі з підозрою на оперізуючий герпес чи з підтвердженим діагнозом молодші 60 років повинні обстежуватися на ВІЛ/СНІД</p>	<p>Слизова оболонка порожнини рота поодинокі уражається рідко. При ураженні другої і третьої гілок трійчастого нерва, а також вузла трійчастого нерва виникають висипання везикул на слизовій оболонці порожнини рота з одночасним ураженням відповідних ділянок шкіри. У частини хворих спостерігається параліч лицевого нерва та невралгія трійчастого нерва.</p>
<p><b><i>Саркома Капоші</i></b></p>		
<p>У хворих на ВІЛ-інфекцію часто розвивається саркома Капоші, злоякісні лімфоми, інколи плоскоклітинна карцинома язика і аноректальної ділянки, гліоми. Саркома Капоші - злоякісна пухлина лімфатичних судин, зустрічається здебільшого у людей старших за 60 років, часто у чоловіків. При саркомі Капоші, не зв'язаній із ВІЛ-інфекцією, з'являються плями, вузлики чи бляшки коричнево-червоного або синюшно-червоного кольору здебільшого на шкірі нижніх кінцівок.</p>	<p>При ВІЛ-інфекції саркома Капоші зустрічається на стадії вторинних захворювань і розвивається у людей молодого віку. Ураження множинне, асиметричне, розповсюджене. Хвороба має тенденцію до швидкої генералізації з ураженням слизових оболонок порожнини рота, верхніх дихальних шляхів, внутрішніх органів і лімфатичних вузлів, часто асоційована з опортуністичними інфекціями. Можливе ізольоване ураження слизових оболонок і</p>	<p>В порожнині рота саркома Капоші проявляється у вигляді синюшних, червоних, вишнево-фіолетових або чорних плям. Інколи ураження не пігментовані. Плоскі на початкових стадіях плями збільшуються, розділяються на частки і звизраковуються. На стадії звизракування елементи ураження різко болючі. Виразки не схильні до епітелізації. Найбільш часто саркома Капоші в порожнині рота локалізується на твердому та м'якому піднебінні, рідше зустрічаються на</p>

<p>Хвороба прогресує повільно і призводить до смерті хворого через 10-15 років.</p>	<p>лімфатичних вузлів. Смертність висока, більше 2 років виживають 20% захворівших.</p>	<p>яснах, язика. Саркома Капоші на яснах може нагадувати епуліс. На язиці елементи ураження розміщені, як правило, в районі жолобовидних сосочків.</p>
<b><i>Волосяна лейкоплакія</i></b>		
<p>Поза ВІЛ-інфекцією не зустрічається.</p>	<p>Волосяна лейкоплакія (ротова вірусна лейкоплакія, плоска кондилома, ворсиста лейкоплакія) виникає в результаті проходження вірусу Епштейна—Барр в епітеліальні клітини слизової оболонки рота. При появі волосяної лейкоплакії можливість розвитку СНІДу збільшується. Зустрічається у 98% хворих СНІДом. Уражається тільки слизова оболонка порожнини рота.</p>	<p>Волосяна лейкоплакія проявляється ураженням бокових поверхонь і спинки язика. Вогнища лейкоплакії можуть розповсюджуватися на слизову оболонку щік, дна порожнини рота, піднебіння. Елементи ураження являють собою ділянки гіперкератозу у вигляді білуватих ліній, складок, виступів, кратерів. Ділянки гіперкератозу не знімаються, мають вигляд плоских бляшок, які подібні до ураження при класичній лейкоплакії. Поверхня бляшок може бути гладкою і шорсткою.</p>
<b><i>Кандидоз</i></b>		
<p>Кандидоз викликають умовно-патогенні гриби роду <i>Candida</i>, які є представниками нормальної мікрофлори порожнини рота, слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, шкіри. В порожнині рота розвивається гострий псевдомембранозний кандидоз (молочниця) з сирнистими, легко знімаючимися нальотами на гіперерованій слизовій оболонці. Гострий атрофічний кандидоз супроводжується</p>	<p>Мікози при ВІЛ-інфекції виникає часто, це опортуністичні та СНІД-асоційовані захворювання. Розвиток мікозів завжди говорить про прогресування ВІЛ-інфекції і зазвичай спостерігається при переході хвороби в стадію вторинних захворювань. Часто зустрічається криптококкоз, гістоплазмоз і кокцидіоідомікоз, зигомікози, пеніцилінози, кандидози. У ВІЛ-інфікованих клінічні</p>	<p>Найбільш часто виникає довготривалий гострий псевдомембранозний кандидоз. Клінічно прояви ідентичні звичайному кандидозі — білі сирнисті нальоти на слизовій оболонці. Наліт легко знімається. Під ним оголюється гіперерована слизова оболонка. Може розвиватися також гострий атрофічний кандидоз у вигляді ділянок атрофії ниткоподібних сосочків язика. Рідко зустрічається гіперпластичний кандидоз.</p>



<p>вираженою гіперемією слизової оболонки, наліт відсутній або зберігається в глибоких складках. При хронічному гіперпластичному кандидозі на гіперемованій слизовій оболонці порожнини рота утворюється товстий шар щільно сидячого нальоту у вигляді вузликів чи бляшок, щільно спаяних з навколишньою слизовою оболонкою.</p>	<p>прояви кандидозу залежать від вираженості імунодефіцита. При орофарингіальній формі в процес втягується слизова оболонка порожнини рота з клінікою кандидозної ангіни, стоматиту. При вираженому імунодефіциті, коли кількість CD4+- клітин падає нижче 200 в 1 мкл, процес із слизової оболонки порожнини рота опускається вниз і уражає стравохід, трахею, бронхи, легені.</p>	
<p><b>Себорейний дерматит</b></p>		
<p>Поза ВІЛ-інфекцією не зустрічається.</p>	<p>Ділянки слабкої еритеми на шкірі обличчя, шиї, волосяної частини голови, за вухами, на розгинальних поверхнях рук; вражає брови, перенісся, волосяну частину шкіри, поверхню губ, носогубні складки. Еритематозні ділянки нерізко обмежені від здорової шкіри, мають неправильні обриси і вкриті невеликою кількістю товстих лусочок і жовтавих кірочок. Можливе виникнення дрібних пухирців з серозним або гнійним вмістом. Після розрешення елементів ураження залишаються вогища атрофії. Хворі скаржаться на сильне свербіння.</p>	<p>Слизова оболонка порожнини рота не уражається.</p>

Інші прояви:

- фузоспірохетоз, що зумовлює появу гострого виразково-некротичного гінгівіту у фронтальній ділянці. Крім того, виникає загострення вогнищ вторинної інфекції в періапикальних тканинах, а в пародонті можливі деструктивні зміни аж до секвестрації альвеолярної кістки.

**Діагностика.** Враховуючи складність лабораторної діагностики, на пропозицію ВООЗ, у деяких випадках діагноз СНІДу може ґрунтуватися на

клінічній симптоматиці. Всі клінічні симптоми запропоновано поділяти на дві групи: серйозні та незначні (ВООЗ, 1986).

У дорослих СНІД діагностують за наявності щонайменше двох серйозних симптомів у поєднанні з хоча б одним незначним симптомом за відсутності відомих причин імуносупресії, таких як рак, тяжка форма недостатності харчування або інші стани встановленої етіології. Саркома Капоші або криптококовий менінгіту достатні для діагнозу СНІДу поодинці.

З метою доведення наявності вірусу в організмі застосовують 3 методи: культивуації вірусу, ідентифікації вірусних АТ, виявлення титру АТ до вірусних АГ (тест ELISA — enzyme linked immunosorbent assay). Останній метод економічно більш вигідний, але дає багато хибнопозитивних результатів і потребує у випадках позитивних реакцій контролю за допомогою методу Western—Blot, що ґрунтується на використанні імунофореузу.

Спеціалісти свідчать, що *адекватні засоби профілактики* дають можливість уникнути інфікованості ВІЛ навіть у разі роботи з групою ризику. Тому особистий захист має здійснювати увесь медичний персонал (застосування гумових рукавичок, спеціальних окулярів, пластикових масок, спецхалатів та шапочок).

Необхідно уникати незначних поранень інструментами, що контактували з кров'ю та слиною хворого. Для значного зменшення утворення аерозолів не рекомендовано користуватись турбінною бормашиною, краще застосовувати наконечники з меншою кількістю обертів. Значно зменшує аерозольне забруднення повітря робочої зони застосування кофердаму.

Рукавички і маски слід змінювати після приймання кожного хворого. Руки слід мити під струменем води після обстеження чи лікування кожного хворого і обробляти 4% розчином хлоргексидину. Халати повинні мати якомога менше швів і наглухо закривати груди. Бажано використовувати разові халати.

**Стерилізація інструментарію.** ВІЛ швидко інактивується при застосуванні сухої і вологої стерилізації. Стоматологічний інструментарій багаторазового використання (у тому числі відтискні ложки) попередньо замочують у розчині гіпохлориту натрію, а потім піддають холодному оброблянню розчином глютаральдегіду або стерилізують в автоклаві з оксидом етилену. Перед направленням відтисків у лабораторію їх треба помістити на 15 хв у розчин глютаральдегіду чи гіпохлориту натрію.

Запропонований такий склад розчинів: 40% етиловий спирт, 1% лізол, 5% фенол, 2% формалін, 200 ммоль гіпохлориту натрію. Для дезінфекції: 1% розчин глютаральдегіду, 25% розчин етилового спирту з пропіонлактоном у співвідношенні 1:400, 0,2% розчин гіпохлориту натрію з 0,35% розчином формаліну. Термін оброблення — 5 хв. Оброблення інструментів проводять у рукавичках.

При температурі 56°C вірус інактивується протягом 30 хв. Необхідне ретельне дотримання умов, що гарантують повну інактивацію вірусу. Поліпшує передстерилізаційну підготовку застосування апарата ультразвукового очищення. Для забезпечення повного контролю за додержанням стандарту на температуру і час стерилізації (180°C протягом 60 хв), враховуючи вимоги

ДСТ України 1992 р., існує термочасовий індикатор стерилізації, який являє собою паперову смужку розміром 10 x 40 мм з нанесеним на неї індикаторним шаром. Її вкладають у пакет разом з інструментами і вносять у стерилізатор. У разі дотримання режиму стерилізації колір індикаторного шару стійко змінюється і збігається з еталонним. Біоптати та інший операційний матеріал необхідно вміщувати в подвійні захисні бікси, а транспортувати в спеціальних контейнерах.

**Лікування.** Для боротьби зі СНІДом створюються нові підходи. Вони ґрунтуються на фундаментальних розробках, пов'язаних із концепціями, які з'явилися нещодавно і швидко розвиваються, а також на нових технологіях (внутрішньоклітинного імунітету, генної терапії). Ці технології щодо СНІДу розробляють у трьох напрямках. **Перший напрям** полягає у введенні гена, що синтезує продукт, який потім виділяється з клітини. Так, при введенні гена, що синтезує фрагмент рецепторного білка CD-4, продукт виходить з клітин і захищає сусідні клітини від ВІЛ-інфікування.

**Другий напрям** пов'язаний із синтезом пептидів. Вони не виходять за межі клітини і конкурентно блокують ключові для розвитку ВІЛ процеси. Так, мутантні білки (або їх фрагменти) - аналоги продуктів регуляторних генів *rev* і *tat* - блокують дію останніх, пригнічуючи розвиток ВІЛ. Пептид зі зміненими сайтами, що є в зоні, яка прилягає до послідовності, розпізнається й розщеплюється вузькоспецифічною вірусною протеазою, пригнічує пресинг білків, що кодуються генами *gag* і *pro*.

**Третій напрям** ґрунтується на введенні в клітини генів, що кодують антисенси і рибозими, які відповідно блокують або руйнують вірусну РНК.

Препарати для етіотропної терапії ВІЛ/СНІД:

*Інгібітори зворотної транскриптази (ревертази)* азидотимідин (зидовудин); індінавір (криксиван); діданозин (відекс); саквінавір (інвіразе); зальцитабін (хівід); нельфінавір (вірасепт); ставудин (зерит); ритонавір (норвір); фосфазид (нікавір);

*Інгібітори протеаз* - невірапін (вірамуно) та ін

**Прогноз.** Для прогнозу СНІДу важливе значення має виявлення рівня Т-хелперних лімфоцитів і співвідношення  $T_4/T_g$ . Якщо рівень їх менший 200 в  $1 \text{ мм}^3$  крові, то в перший рік після прояву клінічних симптомів СНІДу смертність перевищує 50%. Спонтанна ремісія не описана. Хвороба невинно прогресує і завершується летально.

**- Контрольні питання:**

1. Опитування та фізикальне обстеження пацієнтів із вторинними імунодефіцитами
2. Типова клінічна картина вторинних імунодефіцитів.
3. План додаткового обстеження хворих із вторинними імунодефіцитами.
4. Даних лабораторного та інструментального обстеження при вторинних імунодефіцитах.
5. Лікування, прогноз при вторинних імунодефіцитах.
6. Класифікація вторинних імунодефіцитів.

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Внутрішня медицина: підручник / [Н.М. Середюк, Є.М. Нейко, І.П. Вакалюк та ін.]; за ред. Є.М. Нейка.– К.: Медицина, 2009.–1104 с. + 32 кольор.вкл.
2. Справочник врача / под ред. О.Я. Бабака.–К.:ООО «Доктор-Медиа», 2009.–330с.
3. Пропедевтика внутрішніх хвороб з доглядом за терапевтичними хворими / [А.В. Єпішин, С.М. Андрейчин, Б.Г. Бугай та ін.]; за заг. ред. А.В.Єпішина. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 768 с.
4. Макар Р.Д., Павловський І.М., Макар О.Р.Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна Тиреотоксичний криз: сучасні уявлення, підходи до діагностики та лікування For citation: *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2020;16(3):278-286. doi: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205279
5. Нефротичний синдром : метод. вказ. для студентів та лікарів- інтернів / упоряд. В. М. Лісовий, Н. М. Андон'єва, Г. В. Лісова та ін. – Харків : ХНМУ, 2018 – 24 с.
6. Baumgartner JC, Xia T, Davey AE. “Management of Patients with Granulomatosis with Polyangiitis in the Dental Setting.” *J Dent Hyg*. 2015.
7. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al. “EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis.” *Ann Rheum Dis*. 2007.
8. Glick M, Greenberg MS, Lockhart PB, Challacombe SJ, editors. *Burket's Oral Medicine*. 13th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2021. ISBN: 9781119597742. doi: 10.1002/9781119597797.
9. Laskaris G. *Color Atlas of Oral Diseases: Diagnosis and Treatment*. 4th ed. New York: Thieme; 2017. ISBN-10: 3137170044. ISBN-13: 978-3137170044.
10. Neville B, Damm DD, Allen CM, Chi AC. *Color Atlas of Oral and Maxillofacial Diseases*. 1st ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. ISBN: 9780323582933.
11. Cawson RA, Odell EW. *Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine*. 9th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2017. ISBN: 9780702073892
12. Farah CS, Logan RC, Dixon MJP. *Contemporary Oral Medicine: A Comprehensive Approach to Clinical Practice*. 1st ed. Cham: Springer; 2018.
13. Lockhart PB. *Oral Medicine and Medically Complex Patients*. 6th ed. Ames: Wiley-Blackwell; 2012.

---

Підписано до друку 31.12.2024 р.  
16,19 ум.-друк. арк.; 27,36 обл.-вид. арк

Видавництво БДМУ  
Свідоцтво державного реєстру  
Серія ДК, №2610 від 12.09.2006 р.

