

О.В. Синяченко
М.В. Ермолаева
В.И. Суярко

Донецкий национальный
медицинский университет,
Лиман

Ключевые слова:

васкулит системный,
антинейтрофильные
цитоплазматические
антитела, легкие, клинко-
функциональные признаки,
модель на животных.

СВЯЗЬ ПНЕВМОПАТИИ ПРИ ANCA-АССОЦИИРОВАННЫХ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ С ЭКОЛОГИЕЙ АТМОСФЕРЫ РЕГИОНОВ ПРОЖИВАНИЯ БОЛЬНЫХ (КЛИНИКО- ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Актуальность. Поражение легких является одним из основных признаков системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA-CB) — микроскопического полиангиита (МПА), гранулематоза с полиангиитом Вегенера (ГПА) и эозинофильного гранулематозного васкулита Черджа — Стросс (ЭГВ). Цель и задачи исследования: на основании клинко-экспериментальных исследований доказать роль загрязнения атмосферы ксенобиотиками при патологии легких у больных МПА, ГПА и ЭГВ, определить общность и отличия отдельных структурных и функциональных признаков пневмопатии. Материал и методы. Под наблюдением находились 150 больных с ANCA-CB, среди которых МПА диагностирован в 58% случаев, ГПА — в 21%, ЭГВ — в 21%. Экспериментальная часть исследования с морфологическим определением тканей легких проведена на белых беспородных крысах с моделью ANCA-CB. Антитела к миелопероксидазе (AMP) и протеиназе-3 (AP3) выявлены в сыворотке крови 65% крыс с моделью васкулита. Результаты. Развитие ANCA-CB в целом и легочной патологии при них в частности тесно связано с экологией атмосферы регионов проживания больных, а тяжесть пневмопатии у пациентов с МПА определяется уровнем выбросов предприятиями металлургической промышленности, содержанием в воздухе 3,4-бензпирена и диоксида S, ГПА — вдыхаемого фенола. Отходы металлургической промышленности в случаях МПА, угледобывающей отрасли, железнодорожного и автомобильного транспорта при ГПА, химической промышленности и диоксида C при ЭГВ способствуют формированию AMP. Нарушения легочной гемодинамики и диффузионной способности легких в первую очередь зависят от мощности энергетики и машиностроения, параметров вдыхаемого аммиака и диоксида N. Наличие во вдыхаемом воздухе ксенобиотиков у животных с экспериментальным ANCA-CB сопровождается угнетением синтеза легочного сурфактанта, повышением частоты макрофагов в просвете альвеол, лаброцитов, перибронхиальной и периваскулярной инфильтрации, альвеолярного, перибронхиального и периваскулярного склероза.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

К системным васкулитам, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA-CB), относятся микроскопический полиангиит (МПА), гранулематоз с полиангиитом Вегенера (ГПА) и эозинофильный гранулематозный васкулит Черджа — Стросс (ЭГВ), у которых основным морфологическим признаком считается иммунное воспаление с некрозом сосуди-

стой стенки (Ruperto N., 2012; Demir S. et al., 2018; Elefante E. et al., 2018). Распространенность этих заболеваний ежегодно повышается (Jariwala M.P., Laxer R.M., 2018) и сейчас составляет 2–3 человека на 10 тыс. населения (Mohammad A.J. et al., 2012; Lamprecht P. et al., 2018).

Особое место среди висцеритов при ANCA-CB занимают поражения легких (Talarico R. et al., 2017; Terrier B., Guillevin L., 2018), что наблюдается у 80–

90% обследованных больных (Nasser M., Cottin V., 2018), при этом доля респираторной патологии среди причин неблагоприятных исходов заболевания достигла 20% (Garen T. et al., 2018). Ведущими признаками пневмопатии у таких больных считаются интерстициальные пульмональные изменения, альвеолярные кровоизлияния, узловые воспалительные повреждения паренхимы легких, пневмофиброз, бронхообструктивный синдром, бронхиолит, легочная гипертензия и «идиопатическая эмфизема» (Chen C. et al., 2013; Gomez-Gomez A. et al., 2014; Sada K.E. et al., 2014; Sun Y. et al., 2014; Kishore N. et al., 2018). Необходимо подчеркнуть, что проблема легочной патологии при ANCA-CB еще очень далека до своего решения (Honna S. et al., 2013; Ryba M. et al., 2013).

Индукторами ANCA-CB являются неблагоприятные экологические условия внешней среды (Wu C.S. et al., 2015; Kerstein A. et al., 2017), под влиянием которых происходит стимуляция продукции ANCA (Cartin-Ceba R. et al., 2012; Chaigne B. et al., 2016). Промышленные и сельскохозяйственные предприятия, загрязняющие окружающую среду фосфорнокислыми удобрениями и некоторыми металлами-микроэлементами, вызывают в организме людей усиление процессов пероксидации (Chen Y.P. et al., 2013; Gill S.S. et al., 2013) и эндотелиальную дисфункцию сосудов (De la Sierra A., Larrousse M., 2018), что также продемонстрировано и в эксперименте на животных (Bagate K. et al., 2012).

Известно, что высокие параметры солей тяжелых металлов в атмосфере проживания людей повышает распространенность в этих регионах ANCA-CB (Moyer C.F. et al., 2012). Повышенный синтез ANCA отмечают у жителей населенных пунктов с высоким развитием шашотно-динасовой промышленности (производство огнеупорных материалов), что определяет увеличенную распространенность там системных васкулитов (Lionaki S. et al., 2012; Mahr A.D. et al., 2012). Высокий уровень во вдыхаемом воздухе соединений кварца является одним из ведущих этиопатогенетических факторов ANCA-CB (Chen M. et al., 2014; Chen M., Kallenberg C.G., 2018), а экзогенное воздействие на организм солей алюминия способствует формированию МПА (Seike M., 2012).

Цель и задачи данной работы — оценка влияния отдельных негативных экологических составляющих атмосферы на распространенность ANCA-CB в этих регионах, клинико-патогенетической связи характера пневмопатии при МПА, ГПА и ЭГВ с мощностью выбросов в атмосферу различных ксенобиотиков отраслями промышленности и сельским хозяйством, что рассмотрено в контексте с проведенным экспериментальным исследованием на животных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 150 больных с ANCA-CB, среди которых МПА диагностирован у 87 (58,0%), ГПА — у 31 (20,7%), ЭГВ — у 32

(21,3%). В группе МПА соотношение мужчин и женщин составило 56,3/43,7%, ГПА — 54,8/45,2%, ЭГВ — 46,9/53,1%, средний возраст в этих группах соответственно был 45,1±1,46; 45,2±2,24 и 41,8±2,40 года, длительность заболевания — 6,7±0,80; 4,5±0,77 и 10,8±1,76 года, острое и хроническое течение этих ANCA-CB соотносилось соответственно 1:3, 1:2 и 1:15, I, II и III степени активности патологического процесса — 1:3:6, 1:8:7 и 1:3:4. ANCA в сыворотке крови при МПА, ГПА и ЭГВ выявлены у 70,1; 83,9 и 53,1% больных, соответственно в соотношении «AMP:AP3:AMP+AP3» — 2:0:1, 0:1:2 и 5:0:1. Показатель тяжести течения ANCA-CB BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) при МПА составил 14,9±1,00 у.е., при ГПА — 19,7±2,38 у.е., при ЭГВ — 12,0±0,91 у.е., соотношение I:II:III:IV стадий хронической болезни почек соответственно было 5:3:2:1, 12:4:4:1 и 4:3:1:0.

Экспериментальная часть исследования проведена на 80 животных (самцах белых беспородных крыс с массой ≈200–250 г). В течение эксперимента 9 животных погибли, поэтому результаты оценены у 71 животного, распределенных на две группы — 20 (28,2%) интактных особей (контрольная) и 51 (71,8%) с моделированием ANCA-CB. В свою очередь, экспериментальные крысы были распределены еще на две группы — сравнения (24 (47,1%) животных) и основную группу (27 (52,9%) животных). Моделирование ANCA-CB осуществляли следующим образом. 51 животному под эфирным ингаляционным наркозом в корень хвоста вводили полный адьювант Фрейнда (ПАФ) с раствором селезеночной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) крупного рогатого скота и бычьего сывороточного альбумина, а на протяжении трех дней внутрибрюшинно вводили азид и дезоксирибонуклеинат натрия. Через 1 нед от начала эксперимента внутримышечно дополнительно вводили циклофосфамид, а в корень хвоста — ПАФ и ДНК. Со следующих суток на протяжении 1 нед животным ежедневно внутрибрюшинно вводили дезоксирибонуклеинат натрия и циклофосфамид для дальнейшей разбалансировки системы иммунитета, а также раствор ангиоассоциированной сериновой протеиназы-3, которая является предшественником ANCA, и раствор ортофталевого альдегида (дериватор гомоцистеина). 1-я (основная) группа животных находилась ежедневно в течение 5 ч в неблагоприятной атмосферной среде, 2-ю группу (сравнения) составили животные с моделью заболевания, которых содержали в обычных экологических условиях, а в 3-ю (контрольную) группу вошли 20 интактных крыс, которых помещали в среду с высоким содержанием в воздухе ксенобиотиков, как и представителей 1-й группы. Животные основной и контрольной (1-й и 3-й) групп вдыхали воздух с концентрацией 0,6 л/м³ 1% раствора аммиака, 1,3 л/м³ 50% раствора бензола в бензине и 2,5 л/м³ 100% раствора формалина. Через 2 нед от начала моделирования патологического процесса на фоне внутрибрюшного нембуталового наркоза животных выводили из эксперимента (который был одобрен

комиссией по биоэтике Донецкого национального медицинского университета). Антитела к миелопероксидазе (AMP) и/или к протеиназе-3 (AP3) выявлены в сыворотке крови 64,7% крыс с моделью ANCA-CB.

Оценку активности ANCA-CB осуществляли с помощью шкалы BVAS (Moog P. et al., 2017). Рентгенологическое исследование легких выполняли на аппарате «Multix-Compact-Siemens» (Германия), компьютерную томографию легких — на «Somatom-Emotion-6-Siemens» (Германия), трансторакальную и чреспищеводную эхокардиографию — на «Envisor-C-Philips» (Нидерланды) и «HD-11-XE-Philips» (Нидерланды), спирографию — на «Master-Score-Jaeger» (Германия), исследование диффузионной способности легких (DLCO) — на «Master-Screen-Body-Jaeger» (Германия). Для оценки ANCA использовали иммуноблот «Euroline-Euroimmun» (Германия). Индекс тяжести пневмопатии (WPI) определяли по формуле:

$$WPI = \ln(S \cdot RI),$$

где $\ln$ — натуральный логарифм, S — сумма признаков пневмопатии, RI — степень дыхательной недостаточности.

Легкие экспериментальных животных фиксировали в 96° этиловом спирте, срезы окрашивали гематоксилином-еозином и по ван Гизону. Из остаточного количества легочной ткани крыс готовили гомогенат (100 мг на 1 мл физиологического раствора) и проводили его центрифугирование (15 мин при 1500 об./мин). Изучали параметры поверхностного натяжения (ST) надосадочной жидкости, которое отражало состояние легочного сурфактанта. Использовали метод анализа формы осесимметричных капель, реализованный в компьютерном тензиометре «ADSA-Toronto» (Германия — Канада). Интегральную степень тяжести морфологических изменений (гистологический индекс — HI) подсчитывали по формуле:

$$HI = \frac{(a + 2b + 3c)}{(a + b + c + d)} \cdot 10,$$

где: a — число случаев признака в 1 балл, b — число случаев признака в 2 балла, c — число случаев признака в 3 балла, d — число случаев с отсутствием признака, 10 — поправочный коэффициент. Кроме того, подсчитывали выраженность каждого морфологического признака в отдельности у животных 1-й (основной) и 2-й (сравнения) групп.

Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения, их стандартные ошибки и отклонения, коэффициенты параметрической корреляции Пирсона и непараметрической Кендалла, критерии множественной регрессии, дисперсии и Уилкоксона — Рао, тесты однородности дисперсии Брауна — Форсайта, различий Стьюдента и Макнема-

ра — Фишера, а также достоверность статистических показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространенность ANCA-CB в 2013 г. в довоенной Донецкой области составила $15,3 \pm 0,92$ на 100 тыс. населения. Установлена связь этого показателя с уровнем экологической нагрузки на атмосферу регионов проживания больных выбросов предприятиями промышленности и сельского хозяйства, что продемонстрировали дисперсионный анализ Брауна — Форсайта и корреляционный Кендалла. В первую очередь на распространенность ANCA-CB оказывают достоверное воздействие угледобывающая и химическая отрасли промышленности, уровни в атмосфере фенола и аммиака. Именно эти факторы относятся к факторам риска высокого развития в регионах ANCA-CB.

Пневмопатия при МПА, ГПА и ЭГВ соответственно констатирована в 46,0; 71,0 и 100,0% случаев. При сравнительной оценке частоты отдельных проявлений легочной патологии, больные МПА (рис. 1) характеризовались достоверным относительно редким появлением таких признаков, как кашель (32,5%), усиление легочного рисунка при ретгенисследовании грудной клетки (40,0%), инфильтрация легочной ткани (17,5%), бронхообструкция (7,5%) и медиастинальный лимфаденит (5,0%), соотношение которых с больными ГПА и ЭГВ соответственно составило 1:2:3, 1:1:2, 1:4:4, 1:4:11, 1:6:6. Для ГПА оказались более типичными пневмокистоз (22,7%) и нарушения диффузионной способности легких (86,4%), для ЭГВ — бронхообструктивный синдром (84,4%) и легочная гипертензия (90,6%) на фоне редко отмечаемых полостей в легких (3,1%). Особенности перечисленных признаков пневмопатии подтверждены критерием Макнемара — Фишера.

При всех ANCA-CB интегральные признаки пневмопатии связаны с уровнем в крови AMP, причем в группе больных МПА AMP участвуют в патогенетических построениях интерстициальных изменений в легких, а в случаях ЭГВ — гипертензии в малом круге кровообращения, тогда как у этих пациентов степень усиления легочного рисунка и размеры правого желудочка определяются AM3.

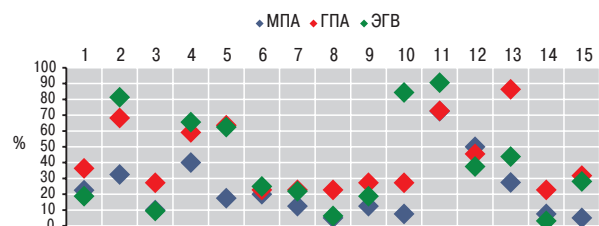


Рис. 1. Частота отдельных признаков пневмопатии у больных с разными вариантами ANCA-CB: 1 — торакалгии; 2 — кашель; 3 — кровохарканье; 4 — усиление легочного рисунка; 5 — инфильтрация легочной ткани; 6 — очаговый пневмофиброз; 7 — диффузный пневмофиброз; 8 — пневмокистоз; 9 — экссудативный плеврит; 10 — бронхообструктивный синдром; 11 — легочная гипертензия; 12 — увеличение правого желудочка; 13 — нарушения диффузионной способности легких; 14 — полости в легком; 15 — медиастинальный лимфаденит

Тяжесть течения МПА, оцененная по показателю BVAS, тесно связана с мощностью в регионах проживания больных машиностроения и транспорта, а WPI определяется уровнем угледобывающей промышленности и энергетики с высоким содержанием в атмосфере фенола. Кроме того, имеют место прямые корреляционные связи Пирсона параметра WPI с мощностями энергетической, угольной и машиностроительной отраслей. С учетом выполненного дисперсионного и корреляционного анализа последние две отрасли можно считать неблагоприятными в отношении течения легочной патологии у больных МПА.

От уровней нагрузки на атмосферу выбросов отходов промышленными предприятиями у больных ГПА зависит показатель BVAS. Подобная связь имеется с мощностью развития в регионах производства строительных материалов, с концентрациями во вдыхаемом воздухе бензпирена, диоксида серы и углерода. Одновременно достоверные дисперсионные и корреляционные связи WPI касаются уровня металлургической промышленности и содержания в атмосфере бензпирена, которые относятся к факторам риска при ГПА пневмопатии.

С развитием в регионах проживания больных машиностроения ассоциируется значительная тяжесть эстрапульмональных проявлений ЭГВ, а выраженность легочной патологии прямо зависит от концентрации в атмосфере фенола. Можно считать, что вдыхаемый фенол относится к патогенетическим факторам пневмопатии ЭГВ.

По результатам многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона — Рао, степень загрязнения атмосферы оказывает воздействие на интегральные проявления поражения легких («пейзаж пневмопатии») при МПА, а, как свидетельствует анализ множественной регрессии, от такого экологического фактора зависят инструментальные признаки легочной патологии у больных МПА, ГПА и ЭГВ. Отобраны экологические факторы, которые имели с характером пневмопатии одновременно дисперсионные связи Брауна — Форсайта и корреляционные Кендалла. Так, у пациентов с МПА мощность выбросов в атмосферу ксенобиотиков угольной промышленностью прямо влияет на кровохарканье и торакалгии, металлургической — на интерстициальные процессы в легких, машиностроительной — на инфильтрацию легочной ткани, химической — на частоту формирования пневмофиброза и пневмокистоза, высокое содержание во вдыхаемом воздухе диоксида азота — на бронхообтурационный синдром, фенола — на повышение давления в малом круге кровообращения, бензпирена — на нарушения диффузионной способности легких.

ГПА отличается связью развития кровохарканья с производством строительных материалов (читай «с уровнем кремнезема»), бронхообструктивного синдрома — с сельскохозяйственным производством, пневмофиброза и легочной гипертензии — с высоким содержанием в воздухе фенола, нарушений функции альвеоларно-капил-

лярной мембраны — с концентрацией в атмосфере диоксида серы.

При ЭГВ усиление легочного рисунка связано с мощностью в регионе химической промышленности, развитие пневмофиброза — с уровнем во вдыхаемом воздухе диоксида углерода, легочной гипертензии — с концентрацией фенола, нарушений диффузионной способности легких — аммиака. Следовательно, при всех нозологиях на повышение давления в легочной артерии оказывает воздействие содержание в атмосфере фенола.

Следующим этапом нашей работы стала оценка зависимости показателей АМР и АРЗ с экологическими факторами атмосферы регионов проживания больных МПА, ГПА и ЭГВ. С этой целью были отобраны показатели, которые одновременно имели достоверные дисперсионные связи Брауна — Форсайта и корреляционные Кендалла. Установлено влияние металлургической промышленности при МПА на наличие АМР, угледобывающей и транспорта — при ГПА на АМР, а при ЭГВ — на АРЗ. Прямые достоверные корреляционные связи АМР и АРЗ в случаях ГПА одновременно касались загрязнения атмосферы угольной промышленностью, а у больных ЭГВ — производством строительных материалов.

Оба вида ANCA при МПА позитивно коррелируют с содержанием в воздухе бензпирена и сероводорода, а второй ксенобиотик, кроме того, имеет также прямые соотношения с АМР и АМЗ у больных ЭГВ. МПА отличается дисперсионно-корреляционными отношениями АМР с концентрацией в атмосфере диоксида серы, ЭГВ — с диоксидом углерода, а АРЗ при ЭГВ — с бензпиреном, диоксидом серы и сероводородом.

Среди больных МПА составляющие выбросов в атмосферу токсичных веществ предприятиями энергетики способствуют повышению давления в легочной артерии (Дла), легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и конечно-диастолического размера правого желудочка сердца (КДР), что демонстрирует корреляционный анализ Пирсона, причем ЛСС прямо коррелирует с уровнем аммиака в воздухе, а КДР — с диоксидом азота. Необходимо отметить, что на параметры КДР оказывает негативное влияние значительное развитие в регионах проживания больных химической и машиностроительной отраслей промышленности. Состояние бронхопроходимости (показатель отношения объема форсированного выдоха за первую секунду к жизненной емкости легких — ОФВ/ЖЕЛ) у больных МПА зависит от ксенобиотиков в атмосфере, связанных с сельским хозяйством, а диффузионной способности легких — от развития машиностроения. Соответствующие корреляционные регрессионные связи представлены на рис. 2.

При анализе пневмопатии у больных ГПА установлено, что энергетическая отрасль оказывает отрицательное влияние на состояние альвеоларно-капиллярной мембраны, угнетая диффузионную способность легких. Этот показатель легочной патологии обратно коррелирует с уровнем во вдыхаемом

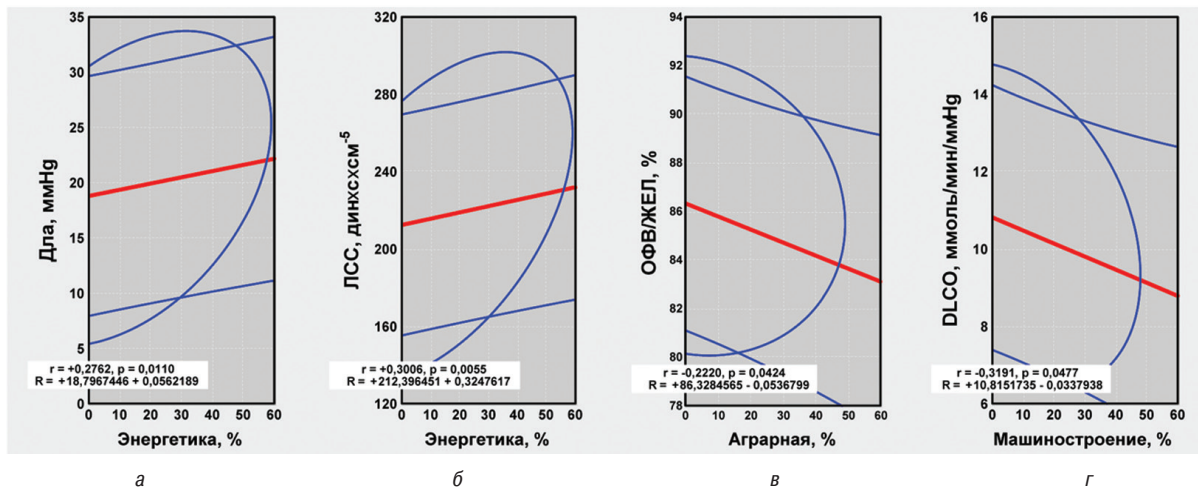


Рис. 2. Корреляционно-регрессионные связи инструментальных показателей пневмопатии при МПА с мощностью отраслей промышленности регионов проживания больных

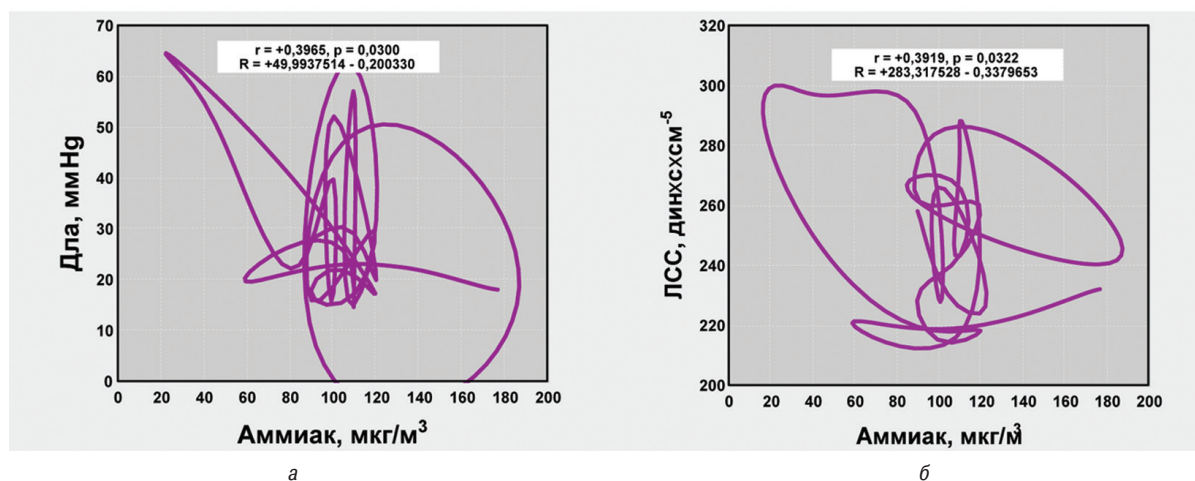


Рис. 3. Корреляционно-регрессионные связи инструментальных показателей пневмопатии при ГПА с уровнем аммиака в атмосфере регионов проживания больных

хаемом воздухе аммиака, а тот, в свою очередь, прямо соотносится с повышенными параметрами легочной гемодинамики — Дла и ЛСС, что отражено на рис. 3. Повышение ЛСС у больных ЭГВ достоверно связано с увеличением выбросов в атмосферу ксенобиотиков химической и машиностроительной отраслями промышленности, что, в первую очередь, касается высоких концентраций во вдыхаемом воздухе диоксида азота.

Многофакторный дисперсионный анализ Уилкоксона — Рао продемонстрировал влияние способа моделирования ANCA-SB на характер пневмопатии. Параметры HI в 1-й (основной), 2-й (группе сравнения) и 3-й (контрольной) группах животных соответственно составили $17,5 \pm 1,05$; $16,3 \pm 1,35$; $2,9 \pm 0,86$ у.е.

Как свидетельствуют результаты выполненного анализа Макнемара — Фишера, у крыс с ANCA-SB, находящихся в экологически неблагоприятных условиях воздушного пространства, по сравнению с животными группы сравнения выявлена достоверно большая (в 2,5 раза) частота наличия альвеолярных макрофагов, на 70% тканевых макрофагов в альвеолах, на 59% перибронхиальной кле-

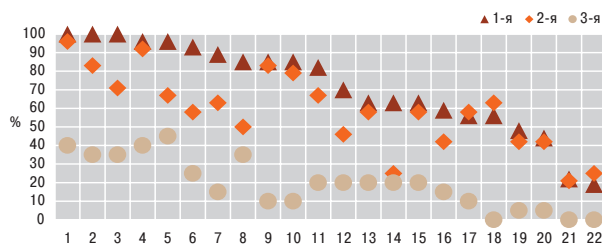


Рис. 4. Частота отдельных признаков пневмопатии у экспериментальных животных разных групп: 1 — склероз/гиалиноз стенки сосудов легких; 2 — периваскулярный склероз; 3 — перибронхиальный склероз; 4 — эмфизема; 5 — периваскулярная инфильтрация; 6 — перибронхиальная инфильтрация; 7 — склероз стенки альвеол; 8 — лаброциты в альвеолах; 9 — бронхит; 10 — пролиферация сосудистого эндотелия; 11 — склероз стенки бронхов; 12 — спазм сосудов; 13 — ателектазы; 14 — макрофаги в альвеолах; 15 — бронхоспазм; 16 — лаброциты в бронхах; 17 — лимфоидные фолликулы в бронхах; 18 — клеточные инфильтраты в легких; 19 — эритроциты в просвете альвеол; 20 — эпителий в просвете альвеол; 21 — лаброциты в стенке сосудов; 22 — периваскулярные лаброциты

точной инфильтрации, на 44% периваскулярной, на 42% частота альвеолярного склероза, на 41% перибронхиального, на 20% периваскулярного. 1-я и 2-я группы крыс (рис. 4–6) отличались между собой достоверно большим (на 78%) показате-

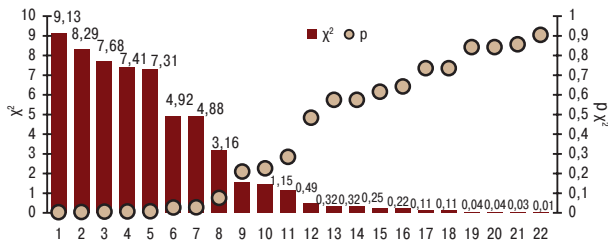


Рис. 5. Степень различий частоты отдельных признаков пневмопатии у экспериментальных животных 1-й и 2-й групп: 1 – перибронхиальный склероз; 2 – перибронхиальная инфильтрация; 3 – периваскулярная инфильтрация; 4 – макрофаги в просвете альвеол; 5 – лаброциты в альвеолах; 6 – склероз стенок альвеол; 7 – периваскулярный склероз; 8 – спазм легочных сосудов; 9 – лаброциты в бронхах; 10 – склероз бронхов; 11 – склероз/гиалиноз сосудов; 12 – эмфизема; 13 – пролиферация сосудистого эндотелия; 14 – периваскулярные лаброциты; 15 – клеточная инфильтрация легких; 16 – эритроциты в просвете альвеол; 17 – ателектазы; 18 – бронхоспазм; 19 – эпителий в просвете альвеол; 20 – лимфоидные фолликулы в бронхах; 21 – бронхит; 22 – лаброциты в стенке легочных сосудов

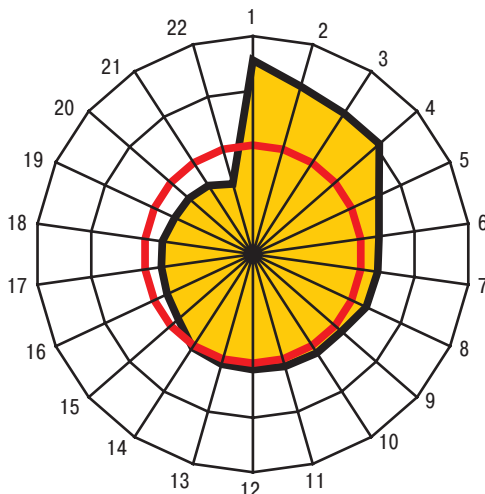


Рис. 6. Различия частоты отдельных признаков пневмопатии у крыс основной группы по сравнению с животными группы сравнения, показатели которых приняты за 100%: 1 – перибронхиальная инфильтрация; 2 – макрофаги в просвете альвеол; 3 – перибронхиальный склероз; 4 – пролиферация сосудистого эндотелия; 5 – периваскулярный склероз; 6 – эритроциты в альвеолах; 7 – склероз альвеол; 8 – склероз/гиалиноз сосудов; 9 – лимфоидные фолликулы в бронхах; 10 – периваскулярная инфильтрация; 11 – склероз стенки бронхов; 12 – лаброциты в альвеолах; 13 – эмфизема; 14 – ателектазы; 15 – бронхит; 16 – лаброциты в бронхах; 17 – эпителий в альвеолах; 18 – бронхоспазм; 19 – лимфоидные фолликулы в бронхах; 20 – периваскулярные лаброциты; 21 – лаброциты в стенке сосудов легких; 22 – клеточная инфильтрация альвеол

лем HI перибронхиальной клеточной инфильтрации ($31,1 \pm 3,47$ и $17,5 \pm 3,77$ у.е.), на 54% пролиферации сосудистого эндотелия ($18,9 \pm 2,62$ и $12,3 \pm 1,62$ у.е.) и на 28% периваскулярного склероза ($28,9 \pm 2,16$ и $22,5 \pm 2,19$ у.е.).

Примечательно, что показатель ST легочных гомогенатов в 1-й и 2-й группах больных мало отличался между собой, соответственно составляя $49,3 \pm 1,04$ и $47,7 \pm 0,47$ мН/м, но при этом, по данным дисперсионного анализа, загрязнение воздуха ксенобиотиками оказывает значительное воздействие на параметры межфазной активности. В 1-й группе крыс на синтез легочного сурфактан-

та, оцененного по ST, влияет уровень перибронхиальной инфильтрации, наличие в альвеолах эритроцитов и лаброцитов в легочных сосудах, а в группе сравнения — формирование в легких лимфоидных фолликулов, что показывает выполненный анализ Брауна — Форсайта.

В основной группе животных существуют прямые корреляционные связи Кендалла параметра ST с развитием бронхита и перибронхиальной инфильтрации, с наличием в бронхах и сосудах тучных клеток. Во 2-й группе такие корреляции касаются ателектазов, бронхита, лимфоидных фолликулов, альвеолярных макрофагов и сосудистых лаброцитов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Внешние факторы окружающей среды могут быть триггерами для клинической манифестации ANCA-CB у генетически предрасположенных к заболеванию людей (Ballestar E., 2011; Iebba F. et al., 2011). Как известно, уровни органических и неорганических ксенобиотиков в атмосфере городов выше, чем в сельских районах (Kumar P., Imam B., 2012; Wang C. et al., 2012; Harmens H. et al., 2013), что, в первую очередь, касается содержания бензпирена (Zhang K. et al., 2012). В этой связи отметим, что, по нашим данным, распространенность ANCA-CB в сельских и городских регионах отличалась между собой недостоверно, составляя соответственно $11,1 \pm 1,98$ и $14,7 \pm 2,97$ на 100 тыс. населения, хотя уровень бензпирена в воздухе городов втрое выше, чем в селах (соответственно $6,1 \pm 0,80$ и $2,0 \pm 0,41$ нг/м³).

Сейчас уже установлено неблагоприятное действие на сосуды загрязнения атмосферы продуктами отходов энергетики (Mulloy K.B., 2013), производства строительных материалов (Makol A. et al., 2011), металлургической (Bertazzi P.A. et al., 2012; Corsaro G.B. et al., 2018), химической (Cavallo D.M., Cattaneo A., 2012) и других отраслей промышленности (Kluger N., 2017). Экзогенные ксенобиотики обуславливают формирование эндотелиальной дисфункции сосудов, гиперагрегации тромбоцитов и эритроцитов с последующими выраженными нарушениями реологических свойств крови (Zbinden G., Grimm L., 2015). Считается, что определение влияния неблагоприятных экологических факторов на организм больных ANCA-CB будет способствовать пониманию новых звеньев патогенеза заболевания (Kobayashi S. et al., 2012), а реабилитационные мероприятия уже сейчас целесообразно осуществлять с учетом экологического окружения этих пациентов (Stamm T.A. et al., 2018).

С учетом представленных данных можно считать, что высокое содержание в воздухе ксенобиотиков ухудшает течение пневмопатии у экспериментальных животных с ANCA-CB, обуславливая угнетение синтеза легочного сурфактанта, что во многом определяется развитием перибронхиальной инфильтрации. Интактные животные контрольной группы, находящиеся в условиях плохих гигиенических характеристик вдыхаемого воздуха, подвергаются формированию эмфиземы легких,

увеличению числа макрофагов в просвете альвеол, перибронхиальному и периваскулярному склерозу, периваскулярной инфильтрации и склерозу сосудов. Именно эти перечисленные факторы могут усугублять течение легочной патологии у людей с ANCA-CB, проживающих в экологически неблагоприятных регионах с высоким загрязнением атмосферы ксенобиотиками.

В литературе указывается неблагоприятное воздействие загрязнения атмосферы тяжелыми металлами на возникновение васкулита (Holmberg S. et al., 2014). Известна роль тяжелых металлов во вдыхаемом воздухе регионов проживания больных при развитии у них фиброзирующего альвеолита (Hahtola P.A. et al., 2012). В патогенетических построениях системных васкулитов ксенобиотики в воздушном пространстве через молекулярную мимикрию и врожденную многоактивную природу рецепторов антигенов способствуют формированию аутоантител (Lewis J.E. et al., 2018) и дисрегуляции цитокиновой сети (Marks S.D., Tullus K., 2012). Р-гликопротеин гена *ABCB1* служит одним из важных факторов в клеточной защите больных с васкулитами против ксенобиотиков (Gonzalez T.P. et al., 2012). F.M. Strickland и соавторы (2012) создали «экологическую модель» на аутоиммунных мышах C57BL/6 и установили намного большую чувствительность к эпигенетическим механизмам самок через дисрегуляцию эстрогенами системы иммунитета. В этой связи отметим, что половой диморфизм пневмопатии у больных ANCA-CB, как и гендерные особенности влияния на легочную патологию ксенобиотиков, отсутствовал, а все крысы с моделью заболевания были самцами.

ВЫВОДЫ

Развитие ANCA-CB в целом и легочной патологии при них, в частности, тесно связано с экологией атмосферы регионов проживания больных, а тяжесть пневмопатии у пациентов с МПА определяется уровнем выбросов предприятиями металлургической промышленности, содержанием в воздухе бензпирена и диоксида серы, ГПА — вдыхаемого фенола, причем отходы металлургической промышленности в случаях МПА, угледобывающей отрасли, железнодорожного и автомобильного транспорта при ГПА, химической промышленности и диоксида С при ЭГВ способствуют формированию АМР (в последней группе существует также связь синтеза АМЗ с концентрациями в атмосфере бензпирена, диоксида серы и сероводорода), нарушения легочной гемодинамики и диффузионной способности легких в первую очередь зависят от мощности энергетики и машиностроения, параметров вдыхаемого аммиака и диоксида азота. Наличие во вдыхаемом воздухе ксенобиотиков у животных с экспериментальным ANCA-CB сопровождается угнетением синтеза легочного сурфактанта, повышением частоты макрофагов в просвете альвеол, лаброцитов, перибронхиальной и периваскулярной инфильтрации, склероза альвеол, перибронхиального и периваскулярного, причем тяжесть повреж-

ждения легочных структур выше, чем у крыс с ANCA-CB группы сравнения, а измененное СТ гомогенатов тканей легких оказывает достоверное воздействие на формирование перибронхиальной инфильтрации, наличие альвеолярных лимфоидных фолликулов и лаброцитов в легочных сосудах.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Bagate K., Meiring J.J., Gerlofs-Nijland M.E. et al.** (2012) Vascular effects of ambient particulate matter instillation in spontaneous hypertensive rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 197(1): 29–39.
- Ballestar E.** (2011) Epigenetic alterations in autoimmune rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 7(5): 263–271.
- Bertazzi P.A., Bollati V., Bonzini M.** (2012) Hazard identification and risk evaluation in the metal industry: the epigenetic challenge. *G. Ital. Med. Lav. Ergon.*, 34 (3): 223–228.
- Cartin-Ceba R., Peikert T., Specks U.** (2012) Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 14(6): 481–93.
- Cavallo D.M., Cattaneo A.** (2012) Environmental and biological monitoring in the plating industry. *G. Ital. Med. Lav. Ergon.*, 34(3): 247–250.
- Chaigne B., Dion J., Guillevin L. et al.** (2016) Pathophysiology of eosinophilic granulomatosis with polyangitis (Churg-Strauss). *Rev. Med. Intern.*, 37(5): 337–342.
- Chen M., Kallenberg C.G.** (2018) The environment, geoepidemiology and ANCA-associated vasculitides. *Autoimmun. Rev.*, 9(5): 293–298.
- Chen Y.P., Liu Q., Yue X.Z. et al.** (2013) Ultrasonic vibration seeds showed improved resistance to cadmium and lead in wheat seedling. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 8(1): 142–144.
- Chen Y.X., Zhang W., Chen X.N. et al.** (2014) Clinical analysis of ANCA-associated renal vasculitis patients with chronic dialysis. *Clin. Exp. Rheumatol.* (3 Suppl. 82): S5–10.
- Corsaro G.B., Gabusi V., Pilisi A.** (2018) Health risk assessment in the metal scrap recycle: the case of Brescia. *G. Ital. Med. Lav. Ergon.*, 34(3): 259–266.
- De la Sierra A., Larrousse M.** (2018) Endothelial dysfunction is associated with increased levels of biomarkers in essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.*, 24(6): 373–379.
- Demir S., Sonmez H.E., O'Zen S.** (2018) Vasculitis: decade in review. *Curr. Rheumatol. Rev.*, 25(7): 93731.
- Elefante E., Bond M., Monti S. et al.** (2018) One year in review 2018: systemic vasculitis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 36(111): 12–32.
- Garen T., Lerang K., Hoffmann-Vold A.M. et al.** (2018) Mortality and causes of death across the systemic connective tissue diseases and the primary systemic vasculitides. *Rheumatology*, 33(10): 285.
- Gill S.S., Hasanuzzaman M., Nahar K. et al.** (2013) Importance of nitric oxide in cadmium stress tolerance in crop plants. *Plant. Physiol. Biochem.*, 63(2): 254–261.
- Gomez-Gomez A., Martínez-Martínez M.U., Cuevas-Orta E. et al.** (2014) Pulmonary manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatol. Clin.*, 13(2): 233–237.
- Gonzalez T.P., Mucenic T., Brenol J.C. et al.** (2012) ABCB1 C1236T, G2677T/A and C3435T polymorphisms in systemic lupus erythematosus patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 41(9): 769–772.
- Hahtola P.A., Jarvenpää R.E., Lounatmaa K.** (2012) Hard metal alveolitis accompanied by rheumatoid arthritis. *Respiration.*, 67(2): 209–212.
- Harmens H., Foan L., Simon V., Mills G.** (2013) Terrestrial mosses as biomonitors of atmospheric POPs pollution: a review. *Environ. Pollut.*, 173: 245–254.
- Holmberg S., Thelin A., Thelin N.** (2014) Is there an increased risk of knee osteoarthritis among farmers? A population-based case-control study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*, 77(5): 345–350.
- Homma S., Suzuki A., Sato K.** (2013) Pulmonary involvement in ANCA-associated vasculitis from the view of the pulmonologist. *Clin. Exp. Nephrol.*, 17(5): 667–671.

- Iebba F., Di Sora F., Tarasi A., Leti W.** (2011) Rheumatoid arthritis: a typical multifactorial genetic disease: review of the literature. *Recenti Prog. Med.*, 102(4): 175–182.
- Jariwala M.P., Laxer R.M.** (2018) Primary vasculitis in childhood: GPA and MPA in childhood. *Front. Pediatr.*, 16(6): 226–229.
- Kerstein A., Schüller S., Cabral-Marques O. et al.** (2017) Environmental factor and inflammation-driven alteration of the total peripheral T-cell compartment in granulomatosis with polyangiitis. *J. Autoimmun.*, 78(4): 79–91.
- Kishore N., Gupta N., Dhar A. et al.** (2018) Interstitial lung disease with usual interstitial pneumonia pattern preceding the presentation of ANCA-associated vasculitis by 4 years: coincidence or correlation? *Breathe*, 14(3): 105–110.
- Kluger N.** (2017) Tattoo-induced vasculitis: is it really the ink? *Am. J. Emerg. Med.*, 29(3): 347–348.
- Kobayashi S., Momohara S., Kamatani N., Okamoto H.** (2012) Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of environmental factors. *FEBS J.*, 275(18): 4456–4462.
- Kumar P., Imam B.** (2012) Footprints of air pollution and changing environment on the sustainability of built infrastructure. *Sci. Total Environ.*, 20(444): 85–101.
- Lamprecht P., Kerstein A., Klapa S. et al.** (2018) Pathogenetic and clinical aspects of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitides. *Front. Immunol.*, 9(9): 680.
- Lewis J.E., Fu S.M., Gaskin F.** (2018) Autoimmunity, end organ damage, and the origin of autoantibodies and autoreactive T cells in systemic lupus erythematosus. *Discov. Med.*, 15(81): 85–92.
- Lionaki S., Blyth E.R., Hogan S.L. et al.** (2012) Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum.*, 64(10): 3452–3462.
- Mahr A., Katsahian S., Varet H. et al.** (2012) Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis. *Ann. Rheum. Dis.*, 74(12): 234–239.
- Makol A., Reilly M.J., Rosenman K.D.** (2011) Prevalence of connective tissue disease in silicosis (1985–2006) – a report from the state of Michigan surveillance system for silicosis. *Am. J. Ind. Med.*, 54(4): 255–262.
- Marks S.D., Tullus K.** (2012) Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Pediatr. Nephrol.*, 27(10): 1855–1868.
- Mohammad A.J., Jacobsson L.T., Westman K.W., Sturfelt G.** (2012) Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology*, 48(12): 1560–1565.
- Moog P., Eren O., Kossegg S. et al.** (2017) Pupillary autonomic dysfunction in patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin. Auton. Res.*, 27(6): 385–392.
- Moyer C.F., Kodavanti U.P., Haseman J.K.** (2012) Systemic vascular disease in male B6C3F1 mice exposed to particulate matter by inhalation: studies conducted by the National Toxicology Program. *Toxicol. Pathol.*, 30(4): 427–434.
- Mulloy K.B.** (2013) Silica exposure and systemic vasculitis. *Environ. Health Perspect.*, 111(16): 1933–1938.
- Nasser M., Cottin V.** (2018) Alveolar hemorrhage in vasculitis (primary and secondary). *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 39(4): 482–493.
- Ruperto N.** (2012) Paediatric rheumatology international trials organisation (PRINTO). Classification criteria and diagnostic tests for vasculitides. *J. Rheumatol.*, 3(9): 1503–1505.
- Ryba M., Hruby Z., Witkiewicz W.** (2013) ANCA associated vasculitis. *Przegl. Lek.*, 70(3): 149–156.
- Sada K.E., Yamamura M., Harigai M. et al.** (2014) Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res. Ther.*, 16(2): 101–109.
- Seike M.** (2012) Diagnostic and therapeutic biomarkers for lung cancer patients. *Nihon Rinsho*, 70(5): 809–815.
- Stamm T.A., Machold K.P., Smolen J., Proding B.** (2018) Life stories of people with rheumatoid arthritis who retired early: how gender and other contextual factors shaped their everyday activities, including paid work. *Musculoskeletal. Care*, 8(2): 78–86.
- Strickland F.M., Hewagama A., Lu Q. et al.** (2012) Environmental exposure, estrogen and two X chromosomes are required for disease development in an epigenetic model of lupus. *J. Autoimmun.*, 38(2–3): 135–143.
- Sun Y., He L., Lü X. et al.** (2014) ANCA associated glomerulonephritis in a patient with mixed connective tissue disease. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 39(2): 209–214.
- Talarico R., Barsotti S., Elefante E. et al.** (2017) Systemic vasculitis and the lung. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 29(1): 45–50.
- Terrier B., Guillevin L.** (2018) Treatment of pulmonary vasculitis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 39(4): 504–510.
- Wang C., Li W., Chen J.** (2012) Summer atmospheric polybrominated diphenyl ethers in urban and rural areas of northern China. *Environ. Pollut.*, 171: 234–240.
- Wu C.S., Hsieh C.J., Peng Y.S. et al.** (2015) Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Taiwan: A hospital-based study with reference to the population-based National Health Insurance database. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 48(5): 477–482.
- Zbinden G., Grimm L.** (2015) Thrombogenic effects of xenobiotics. *Arch. Toxicol.*, 8: 131–141.
- Zhang K., Zhang B.Z., Li S.M. et al.** (2012) Calculated respiratory exposure to indoor size-fractioned polycyclic aromatic hydrocarbons in an urban environment. *Sci. Total Environ.*, 431(1): 245–251.

ЗВ'ЯЗОК ПНЕВМОПАТІЇ ПРИ АНСА-АСОЦІЙОВАНИХ СИСТЕМНИХ ВАСКУЛІТАХ З ЕКОЛОГІЄЮ АТМОСФЕРИ РЕГІОНІВ ПРОЖИВАННЯ ХВОРИХ (КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

О.В. Синяченко, М.В. Єрмолаєва,
В.І. Суярко

Резюме. Актуальність. Ураження легенів — одна з основних ознак системних васкулітів, які асоціюються з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНСА-СВ) — мікроскопічного поліангіїту (МПА), гранулематозу з поліангіїтом Вегенера (ГПА) і еозинофільного гранулематозного васкуліту Черджа — Стросс (ЕГВ). Мета і завдання дослідження: на підставі результатів клініко-експериментальних досліджень довести роль забруднення атмосфери ксенобіотиками при патології легень у хворих на МПА, ГПА і ЕГВ, визначити спільність та відмінності окремих структурних і функціональних ознак пневмопатії. Матеріал і методи. Під наглядом перебували 150 хворих з АНСА-СВ, серед яких МПА діагностовано у 58% випадків, ГПА — у 21%, ЕГВ — у 21%. Експериментальну частину дослідження з морфологічним визначенням тканин легень проведено на білих безпородних щурах з моделлю АНСА-СВ. Антитіла до мієлопероксидази (АМР) і протеїнази-3 (АРЗ) виявлено в сироватці крові 65% щурів із моделлю васкуліту. Результати. Розвиток АНСА-СВ загальною зокрема легеневої патології при них тісно пов'язаний з екологією атмосфери регіонів проживання хворих, а тяжкість пневмопатії у пацієнтів із МПА визначається рівнем викидів підприємствами металургійної промисловості,

вмістом у повітрі 3,4-бензпірену та діоксиду S, ГПА-фенолу, що вдихується. Відходи металургійної промисловості у разі МПА, вуглевидобувної галузі, залізничного й автомобільного транспорту при ГПА, хімічної промисловості та діоксиду С — при ЕГВ спричиняють формування АМР. Порушення легеневої гемодинаміки і дифузійної здатності легень перш за все залежать від потужності енергетики й машинобудування, параметрів аміаку та діоксиду N, що вдихаються. Наявність у повітрі ксенобіотиків у тварин з експериментальним ANCA-SV супроводжується пригніченням синтезу легеневого сурфактанту, підвищенням частоти макрофагів у просвіті альвеол, лаброцитів, перибронхіальної та периваскулярної інфільтрації, альвеолярного, перибронхіального й периваскулярного склерозу.

Ключові слова: васкуліт системний, антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла, легені, клініко-функціональні ознаки, модель на тваринах.

CONNECTION OF PNEUMOPATHY IN ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS WITH THE ECOLOGY OF THE ATMOSPHERE OF THE REGIONS OF LIVING PATIENTS (CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH)

O.V. Syniachenko, M.V. Iermolaeva, V.I. Suiarko

Summary. Relevance. Lung damage is one of the main signs of systemic vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA-SV) — microscopic polyangiitis (MPA), Wegener granulomatosis with polyangiitis (GPA) and Churg-Strauss eosinophilic granulomatous vasculitis (EGV). **The purpose and objectives of the study:** on the basis of clinical and experimental studies to prove the role of air pollution by xenobiotics in lung pathology in patients with MPA, GPA and EGPA, to determine the commonality and differences of individu-

al structural and functional signs of pneumopathy. **Material and methods.** 150 patients with ANCA-SV were under observation, among which MPA was diagnosed in 58% of cases, GPA — in 21%, EGV — in 21%. The experimental part of the study with the morphological study of lung tissue was carried out on white outbred rats with the ANCA-SV model. Antibodies to myeloperoxidase (AMP) and proteinase-3 (AP3) were detected in the serum of 65% of rats with a vasculitis model. **Results.** The development of ANCA-SV in general and pulmonary pathology in them in particular is closely related to the ecology of the atmosphere of the patient's regions, the severity of pneumopathy in patients suffering from MPA is determined by the level of emissions from the metallurgical industry, the airborne content of 3,4-benzpyrene and dioxide S, GPA — inhaled phenol. Waste of the metallurgical industry in cases of MPA, coal mining industry, railway and automobile transport in GPA, chemical industry and dioxide S in EGV contribute to the formation of AMP. Disorders of pulmonary hemodynamics and diffusion capacity of the lungs primarily depend on the power of energy and engineering, the parameters of inhaled ammonia and dioxide N. The presence of xenobiotics in inhaled air in animals with experimental ANCA-SV is accompanied by inhibition of the synthesis of pulmonary surfactant, by an increase in the frequency of macrophages in the lumen of the alveoli, labrocytes, peribronchial and perivascular infiltration, alveolar, peribronchial and perivascular sclerosis.

Key words: systemic vasculitis, antineutrophilic cytoplasmic antibodies, lungs, clinical and functional signs, animal model.

Адрес для переписки:

Синяченко Олег Владимирович
Україна, 84404, Донецька обл.,
Лиман, ул. Привокзальна, 27
Донецький національний
медичинський університет
E-mail: synyachenko@ukr.net

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Остеоартрит (ОА) колінного та кульшового суглобів: чи ефективний парацетамол?

Підготувала А. Маркович

Австралійські вчені провели огляд літератури Кокрейнівського центрального реєстру контрольованих досліджень (CENTRAL), інформаційних баз MEDLINE, Embase, CINAHL, AMED, LILACS та ін. Основна мета огляду — оцінити переваги та ризик застосування парацетамолу як анальгетика першої лінії у пацієнтів з ОА колінного та кульшового суглобів vs плацебо.

Відібрано 10 досліджень із загальною кількістю 3541 пацієнт. Середній вік учасників дослідження становив від 55 до 70 років, у більшості діагностований ОА колінного суглоба. Терапевтична доза парацетамолу становила від 1,95 до 4 г/добу. Шість ви-

пробувань фінансувалися компаніями, які виробляють парацетамол.

Систематичний огляд включав тільки рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження, які оцінювали перевагу і шкоду парацетамолу порівняно з плацебо при лікуванні ОА колінного та кульшового суглобів. Виявлено, що парацетамол (незалежно від дози) не дає клінічно значущих переваг порівняно з плацебо. Сучасні клінічні настанови рекомендують парацетамол як анальгетик першої лінії для пацієнтів з ОА колінного та кульшового суглобів. Автори рекомендують переглянути ці настанови.

Leopoldino A.O., Machado G.C., Ferreira P.H. et al. (2019) Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. Cochrane Database Syst. Rev., Feb. 25. DOI: 10.1002/14651858.CD013273.