

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І  
ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ  
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КОВАЛЬ ДАР'Я СЕРГІЇВНА**

УДК 616.24-007.272-036.1-002.17-085

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА**  
**ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У**  
**ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНІВ МАРКЕРІВ ФІБРОЗУВАННЯ ТА**  
**ЗАПАЛЕННЯ**

14.01.27 – пульмонологія

222-медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук  
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Коваль Д. С.

Науковий керівник Перцева Тетяна Олексіївна, член-кореспондент НАМН  
України, доктор медичних наук, професор

Дніпро – 2019

## АНОТАЦІЯ

*Коваль Д. С.* Диференційований підхід до терапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у залежності від рівнів маркерів фіброзування та запалення. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія (222 – медицина). Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2019.

Робота присвячена удосконаленню принципів ведення хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) з урахуванням рівнів маркерів системного запалення – сироваткового амілоїду А (САА), С-реактивного протеїну (С-РП) та маркера фіброзування трансформуючого фактора росту- $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ), удосконаленню підходів до лікування хворих на ХОЗЛ з урахуванням тяжкості перебігу захворювання, виразності процесів фіброзування та запалення.

Проведений нами аналіз показав, що у хворих основної групи рівень С-РП був вищим, ніж у осіб контрольної групи, і становив 4,4 [3,7– 6,8] мг/л та 3,3 [2,9– 3,9] мг/л відповідно ( $p=0,011$ ), що вказує на активацію системної запальної відповіді у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу. У хворих з нетяжким перебігом рівень С-РП становив 4,03 [3,7–6,5] мг/л і не відрізнявся від показника у осіб контрольної групи ( $p = 0,207$ ). У підгрупі хворих з тяжким перебігом хвороби рівень С-РП становив 5,1 [4,2– 9,5] мг/л та був вищим порівняно з показником у хворих з нетяжким перебігом ХОЗЛ ( $p = 0,009$ ) та осіб контрольної групи ( $p = 0,001$ ).

Рівень С-РП у хворих на ХОЗЛ залежав від кількості загострень за минулий рік ( $r = 0,268$ ;  $p = 0,021$ ): хворі з двома і більше загостреннями за минулий рік мали вищий рівень С-РП (4,8 [3,7– 6,8] мг/л) порівняно з

хворими, які перенесли одне або не перенесли жодного загострення за минулий рік (4,1 [3,4–5,1] мг/л;  $p = 0,032$ ). Найвищий рівень С-РП мали хворі, які перенесли хоча б одне загострення, що потребувало госпіталізації 11,3 [10,9–16,6] ( $p = 0,000$ ).

Отже С-РП може бути додатковим критерієм тяжкості перебігу хвороби. Проте його рівень не відповідає на всі запитання пов'язані з виразністю системного запалення при ХОЗЛ та розробкою індивідуальних програм лікування хворих на ХОЗЛ. В зв'язку з чим було проведено наступний етап дослідження.

У хворих підгрупи D досліджувані маркери були достовірно вищими, ніж у осіб контрольної групи. Рівень САА загалом у хворих підгрупи D становив 325,3 [232,9–822,4] ( $p = 0,001$  порівняно з рівнем у осіб контрольної групи).

В цілому по підгрупі D кореляційного зв'язку між рівнем САА та кількістю загострень за минулий рік встановлено не було ( $r=0,016$ ,  $p=0,924$ ). Рівень САА у хворих з 0-1 та з 2 і більше загостреннями за минулий рік не відрізнявся (236,6 [200,2–374,7] і 272,2 [195,5–671,8] нг/мл відповідно;  $p = 0,649$ ). Проте, у хворих, які перенесли загострення, що потребувало госпіталізації, рівень САА становив 4583,3 [4559,5–4910,7] нг/мл і був значно вищим порівняно з хворими, які перенесли загострення без госпіталізації ( $p = 0,000$ ). Хоча, рівень САА загалом не залежав від кількості загострень за минулий рік, проте, ймовірно, рівень маркеру може бути предиктором тяжкості загострення у хворих на ХОЗЛ, які потребують госпіталізації.

За результатами кореляційного аналізу рівень тютюнового навантаження за індексом пачка/рік не впливав на рівень САА у хворих на ХОЗЛ ( $r=-0,047$ ;  $p=0,800$ ).

Рівень САА був пов'язаний з тяжкістю перебігу хвороби. Так, між рівнем маркеру запалення та рівнем ОФВ<sub>1</sub> було встановлено зворотній кореляційний зв'язок ( $r = -0,406$ ,  $p = 0,013$ ).

Оскільки САА і С-РП є маркерами запалення, очікувано, що між їх рівнями встановлено тісний кореляційний зв'язок ( $r = 0,489$ ,  $p = 0,008$ ).

Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ рівень ТФР- $\beta_1$  в цілому по групі був також вище, ніж у осіб контрольної групи, і становив 9541,9 [4294,3–16269,5] пг/мл на відміну від 2620,5 [2267,7–2976,2] пг/мл у здорових ( $p = 0,000$ ).

Між сироватковим рівнем ТФР- $\beta_1$  та індексом пачка-рік у хворих на ХОЗЛ був визначений позитивний кореляційний зв'язок ( $r = 0,441$ ,  $p = 0,024$ ). Рівень маркера був майже вдвічі вищим у хворих, які тривало курили, порівняно з хворими, які ніколи не курили. Так рівень маркера у курців та екскурсів становив 8146,6 [5714,9–16153,8] нг/мл, у осіб які ніколи не курили – 4294,3 [4293,7–4637,1] нг/мл ( $p = 0,013$ ). Що також підтверджує вплив куріння на рівень ТФР- $\beta_1$  у хворих на ХОЗЛ.

Між кількістю загострень за минулий рік та рівнем ТФР- $\beta_1$  встановлений негативний кореляційний зв'язок з ( $r = -0,378$ ,  $p = 0,029$ ).

Із усіх показників вентиляційної функції легень сироватковий рівень ТФР- $\beta_1$  був пов'язаний негативним кореляційним зв'язком середньої сили лише з показником приросту ОФВ<sub>1</sub>. Отже високий сироватковий рівень ТФР- $\beta_1$  може відображати виразність компоненту бронхообструкції у хворих на ХОЗЛ.

У хворих з I ступенем вентиляційних порушень рівні САА та ТФР- $\beta_1$  були найнижчими та при II ступені вони мали лише тенденцію до підвищення, при III ступені – вони досягли найвищих показників, а у хворих з IV ступенем вентиляційних порушень спостерігалися найвищі значення маркера фіброзу та низькі рівні маркера запалення. Це можна пояснити тим, що у хворих з II та III ступенями вентиляційних порушень активується системний запальний процес, а у хворих з IV ступенем вентиляційних порушень – запальні процеси затухають. Процеси фіброзування поступово нарастають від I до IV ступеня тяжкості ХОЗЛ.

Таким чином ознакою найтяжчого перебігу ХОЗЛ є посилення процесів фіброзування на тлі послаблення процесів запалення. Отримані результати дають змогу заключити, що для оцінки ступеня тяжкості перебігу ХОЗЛ недостатньо лише оцінки рівня об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>).

Зважаючи на те, що, з одного боку, обстежені хворі мали різні рівні маркерів системного запалення, а з іншого боку рівня профібротичного цитокіну, а також різний ступінь порушення вентиляційної функції легень, для узагальнення отриманих даних був проведений кластерний аналіз, до якого були включені усі хворі підгрупи D. За методом ієрархічної деревоподібної кластеризації було побудоване ієрархічне кластерне дерево та визначена оптимальна кількість кластерів – їх повинно бути два.

Алгоритм кластеризації дозволив знайти два кластери з максимальною різницею між показниками за параметрами: кількість загострень за минулий рік, виразність задишки за шкалою mMRC, виразність кашлю, кількість мокротиння, бальна оцінка за опитувальниками CAT, CCQ (домен «симптоми») та SGRQ (домен «симптоми»), показник 6-ХТХ, рівні ОФВ<sub>1</sub> та ФЖЄЛ, приріст ОФВ<sub>1</sub>, рівні маркерів системного запалення (САА, С-РП) та фіброзування (ТФР-β<sub>1</sub>).

Хворі, що увійшли до обох кластерів, мали аналогічний вік, та стать. Проте, за клініко-функціональними параметрами та рівнями біомаркерів вони суттєво відрізнялись.

За результатами кластерного аналізу були виділені дві когорти хворих: одна – з високою виразністю симптомів, низькими функціональними показниками (ОФВ<sub>1</sub> ≤ 50% належної величини), низькими рівнями маркерів системного запалення та високим рівнем ТФР-β<sub>1</sub>; інша когорта – з низькою виразністю симптомів, високими функціональними показниками ХОЗЛ (ОФВ<sub>1</sub> ≥ 50% належної величини), високими рівнями маркерів системного запалення та низьким рівнем ТФР-β<sub>1</sub>.

При оцінці діагностичної значущості рівнів маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ у динаміці їх спостереження на тлі отримуваної медикаментозної терапії виявилось, що за 3 місяці спостереження (на візиті 2). На тлі базисної терапії ХОЗЛ з використанням ІГКС спостерігається достовірне зниження рівня С-РП порівняно з початковими показниками ( $p=0,001$ ). Рівень САА знизився більш ніж удвічі, від початкового рівня, проте не досяг рівня цього показника у осіб контрольної групи ( $p=0,003$ ). Рівень ТФР- $\beta_1$  на тлі зниження рівнів маркерів системного запалення рівень навпаки зріс, причому майже удвічі ( $p=0,003$ ).

Для оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ, крім виразності симптомів, кількості загострень за минулий рік, рекомендується додатково визначати рівні СРП, САА та ТФР- $\beta_1$ .

Хворі на ХОЗЛ з  $\text{ОФВ}_{1\text{пре}} \leq 50\%$  належного, а  $\text{ОФВ}_{1\text{пост}} \geq 50\%$  належного, повинні бути обстежені на виразність системного запалення шляхом визначення рівнів маркерів САА та СРП. При підвищеному рівні маркерів системного запалення (САА = 695,3 нг/мл та СРП = 9,25 мг/л відповідно) розглянути питання про додаткове призначення ІГКС.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, сироватковий амілоїд А, С-реактивний протеїн, трансформуючий фактор росту- $\beta_1$ , системне запалення.

## ABSTRACT

*Koval D. S. Differentiated approach to the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease, depending on the level of fibrosis and inflammation markers. - Qualification paper published as manuscript.*

Thesis for obtaining the Ph.D. degree of medicine, specialty: 14.01.27 – pulmonology (222 – medicine). State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", State Institution "National

Institute of tuberculosis and pulmonology named after F. G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2019.

This work is devoted to improving principles of managing COPD patients, considering the levels of systematic inflammation markers serum amyloid A (CAA), C-reactive protein (C-RP) and fibrosis marker Transforming Growth Factor-  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), improving approaches of the treatment of COPD patients, considering the severity of the disease, the severity of fibrosis and inflammation.

According to our research, COPD patients, even in the stable phase of the pathological process, have higher C-RP level than healthy persons and was 4,4 [3,7–6,8] mg/l and 3,3 [2,9–3,9] mg/l, respectively ( $p = 0.011$ ), indicating the activation of the systemic inflammatory response in COPD patients into a stable phase of the pathological process. In patients with non-severe course, the level of C-RP was 4,03 [3,7–6,5] mg/l and did not differ from the indicator in the control group ( $p = 0,207$ ). In the subgroup of patients with severe COPD, the level of C-RP was 5,1 [4,2–9.5] mg/l and was higher in comparison with the rate in patients with non-severe COPD ( $p = 0,009$ ) and control group subjects ( $p = 0,001$ ).

C-RP level in COPD patients depended on the number of exacerbations over the past year ( $r = 0,268$ ;  $p = 0,021$ ): patients with two or more exacerbations last year had a higher C-RP level (4,8 [3,7–6,8] mg/l) compared with patients who suffered from one or no exacerbation in the past year (4,1 [3,4–5,1] mg/l;  $p = 0.032$ ). The highest level of C-RP had patients who had undergone at least one exacerbation requiring hospitalization of 11,3 [10,9–16,6] ( $p = 0.000$ ).

Thus, C-RP may be an additional criterion for the severity of the course of the disease. However, its level does not answer all the questions related to the severity of systemic inflammation in COPD and the development of individual treatment programs for patients with COPD. In connection with this, the next stage of the study was conducted.

In patients with subgroup D, the markers studied were significantly higher than those in the control group. The level of SAA in general in patients with

subgroup D was 325,3 [232,9–822,4] ( $p = 0,001$  compared to SAA level of control group).

In general, subgroup D did not establish a correlation between the CAA level and number of exacerbations in the past year ( $r = 0,016$ ,  $p = 0,924$ ). SAA level in patients with 0-1 and with 2 or more exacerbations in the past year did not differ (236,6 [200,2–374,7] and 272,2 [195,5–671,8] ng/ml respectively;  $p = 0,649$ ). However, in patients who suffered from exacerbation requiring hospitalization, SAA level was 4583,3 [4559,5–4910,7] ng/ml and was significantly higher compared with patients who had exacerbation without hospitalization ( $p = 0,000$ ). Although, the overall SAA level was not generally dependent on number of exacerbations over the past year, however, marker level may be a predictor of the severity of exacerbation in COPD patients requiring hospitalization.

According to the results of the correlation analysis, the level of tobacco load per packet/year did not affect SAA level in COPD patients ( $r = -0,047$ ;  $p = 0,800$ ).

SAA was associated with the severity of the disease. The link with FEV1 was only established with SAA level. ( $r = -0,406$ ,  $p = 0,013$ ).

Since SAA and C-RP are inflammatory markers, it is expected that there is a close correlation between their levels ( $r = 0,489$ ,  $p = 0,008$ ).

It was found that in patients with COPD, TGF- $\beta$ 1 levels in the group as a whole were also higher than in controls and amounted to 9541,9 [4294,3-16269,5] pg/ml, as opposed to 2620,5 [2267,7–2976,2] pg/ml in healthy subjects ( $p = 0,000$ ).

There was a positive correlation between serum TGF- $\beta$ 1 and the pack-year index in patients with COPD ( $r = 0,441$ ,  $p = 0,024$ ). The marker level was almost twice as high in patients who continued to smoke, compared to patients who never smoked. TGF- $\beta$ 1 level for smokers and excursions was 8146,6 [5714,9-16153,8] ng/ml, in subjects who never smoked – 4294,3 [4293,7–4637,1] ng/ml ( $p = 0,013$ ). This also confirms the effect of smoking on the TGF- $\beta$ 1 in COPD patients.



Between number of exacerbations in the past year and TGF- $\beta$ 1 level was established a negative correlation ( $r = -0,378$ ,  $p = 0,029$ )

Among all lung ventilation parameters, only high serum TGF- $\beta$ 1 level might reflect the severity of the irreversible component of bronchial obstruction of COPD patients. Thus, high serum TGF- $\beta$ 1 levels may reflect the severity of the broncho-obstruction component in COPD patients.

In patients with I degree of ventilation abnormalities, SAA and TGF- $\beta$ 1 levels were the lowest and in II stage they only had a tendency to increase, with the third degree - they reached the highest rates, and in patients with IV degree of ventilation violations, the highest values of the marker of fibrosis and low levels of inflammation marker. This can be explained by the fact that patients with II and III degrees of ventilation disorders activate the systemic inflammation and in patients with IV degree of ventilation disorders - inflammatory processes fade. The processes of fibrosis gradually increase from I to IV degrees of severity of COPD.

Thus, a sign of the most severe course of COPD is the enhancement of fibrosis processes against the background of weakening of inflammation processes. The obtained results make it possible to conclude that it is not enough to estimate the level of forced exhalation volume in the first second (FEV1) to assess the severity of COPD.

Given that, on the one hand, the examined patients had different systemic inflammation markers levels, and on the other hand, a marker of fibrosis, as well as a different degree of disruption of the ventilation function of the lungs, to summarize the data, a cluster analysis was performed, which included all patients subgroups D. By hierarchical tree-like clustering method, a hierarchical cluster tree was constructed and the optimal number of clusters was determined – they should be two.

The clustering algorithm allowed to find two clusters with the maximum difference between parameters: number of exacerbations in the past year, dyspnea severity, mMRC scale, the severity of cough, the amount of sputum, score for the questionnaires CAT, CCQ (domain of the symptoms), SGRQ domain

"symptoms"), 6-MWT index, levels of FEV<sub>1</sub> and FVC, increase of FEV<sub>1</sub>, CAA, C-RP, TGF-β<sub>1</sub> levels.

Patients entering the two clusters had a similar age and sex. However, they significantly differed in clinical and functional parameters and biomarkers levels.

Two groups of patients were allocated according to the results of the cluster analysis: one with high symptom severity, low functional indices (FEV<sub>1</sub> ≤ 50% of the target value), low level markers of inflammation and high systematic level TGF-β<sub>1</sub>; another group has low symptom rates, high COPD functional indices (FEV<sub>1</sub> ≥ 50% of appropriate value), high levels of systematic inflammation markers and low TGF-β<sub>1</sub> level.

In assessing the diagnostic significance of the levels of markers of systemic inflammation in patients with COPD in the dynamics of their observation against the background of received drug therapy, it was found that over 3 months of observation (on visit 2). On the background of baseline COPD with the use of IKS there is a significant decrease in C-RP compared with baseline ( $p = 0.001$ ). The level of SAA decreased more than twice, from the baseline level, but did not reach the level of this indicator in the control group ( $p = 0.003$ ). The level of TGF-β<sub>1</sub> against the backdrop of declining levels of systemic inflammation markers, on the contrary, increased, almost doubling ( $p = 0.003$ ).

The study identified that for assessment COPD severity, in addition to the symptoms severity, number of exacerbations over the past year, it is recommended additionally determine of the SAA, C-RP, and TGF-β<sub>1</sub> levels.

COPD patients with FEV<sub>1pre</sub> ≤ 50% due, and FEV<sub>1post</sub> ≥ 50% due should be examined for the expressiveness of systemic inflammation by determining the levels of the markers for CAA and C-RP. With an increased level of markers of systemic inflammation (CAA = 695.3 ng/ml and C-RP = 9.25 mg/l, respectively), consider the additional prescription of IKS.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, serum amyloid A, C-reactive protein, transforming growth factor-β1, systematic inflammation.

**ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

- 1 Михайліченко, Д. С. Рівень сироваткового амілоїду А у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Д. С. Михайліченко // Вісник наукових досліджень. – 2016. – № 3.– С. 25–26.
- 2 Перцева, Т. О. Взаємозв'язок клініко–антропометричних даних та системного запалення у хворих на ХОЗЛ / Т. О. Перцева, Д. С. Михайліченко // Медичні перспективи. – 2015. – Т. XXI. № 4. – С. 16–22.
- 3 Перцева, Т. О. Використання опитувальників для визначення ризику загострень та оцінювання якості життя у хворих на ХОЗЛ / Т. О. Перцева, Д. С. Михайліченко // Медичні перспективи. – 2015. – Т. XXI. № 4. – С. 16–22.
- 4 Перцева, Т. О. Сироватковий рівень трансформуючого фактора росту- $\beta_1$  у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та його взаємозв'язок з клініко-функціональними показниками / Т. О. Перцева, Д. С. Михайліченко // Український пульмонологічний журнал. – 2016. – № 4.– С. 33–36.
- 5 Pertseva, T. O. Changes in systemic inflammation markers and severity of symptoms in chronic obstructive pulmonary disease patients receiving adequate basic therapy / T. O. Pertseva, D. S. Mihailichenko // The Pharma Innovation Journal. – 2017. – Vol. 6 (2). – P. 93–96.
- 6 Михайліченко, Д. С. Рівень системного запалення у хворих на ХОЗЛ в залежності від ступеня вентиляційних порушень / Д. С. Михайліченко // Актуальні питання внутрішньої медицини : тези наук. доп. наук.-практ. конф., (Дніпропетровськ, 18–19 травня 2016 р.). – Дніпропетровськ, 2016. – С. 215.
- 7 Михайліченко, Д. С. Рівень системного запалення у хворих на ХОЗЛ в залежності від ступеня вентиляційних порушень / Д. С. Михайліченко // Терапевтичні читання: збірник тез наук.-практ. конф., (м. Івано-Франківськ, 6–7 жовтня 2016 р.). – Івано-Франківськ, 2016. – С. 316.

8 Михайліченко, Д. С. Трансформуючий фактор росту- $\beta_1$  як маркер незворотньої бронхообструкції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Д. С. Михайліченко // Актуальні питання внутрішньої медицини: Тези наукових доповідей науково-практичної конференції. – м. Дніпропетровськ, 17–18 травня 2017 р. – Дніпропетровськ, 2017. – С. 189.

9 Pertseva, T Levels of serum amyloid A (SAA) and C-reactive protein (CRP) in stable COPD patients and its relationship with disease severity / T. Pertseva, D. Mihailichenko // 20th ERS Annual Congress Milan, Italy, 9–13 September 2017: Abst. – Milan, 2017. – PA3605.

10 Pertseva, T. Relationship between level of transforming growth factor (TGF) beta 1 and severity of systemic inflammation in COPD patients / T. Pertseva, D. Mihailichenko // 20th ERS Annual Congress Milan, Italy, 9–13 September 2017: Abst. – Milan, 2017. – Publ. PA3602.

## ЗМІСТ

	С
АНОТАЦІЯ .....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	16
ВСТУП .....	17
РОЗДІЛ 1. ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ БІОМАРКЕРІВ СИТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ФІБРОЗУВАННЯ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ (огляд літератури) .....	24
1.1. Діагностична значущість С-реактивного протеїну у веденні хворих на ХОЗЛ .....	25
1.2. Діагностична значущість сироваткового амілоїду А у веденні хворих на ХОЗЛ .....	30
1.3. Діагностична значущість трансформуючого фактора росту $\beta_1$ у веденні хворих на ХОЗЛ .....	35
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	44
2.1. Дизайн дисертаційного дослідження .....	44
2.2. Загальна характеристика хворих та груп обстежених .....	45
2.3. Методи досліджень .....	54
2.3.1. Загальноклінічні методи досліджень .....	54
2.3.2. Спеціальні методи досліджень .....	59
2.3.3. Лабораторні методи досліджень .....	60
2.3.4. Статистичні методи .....	61
РОЗДІЛ 3. ВИЗНАЧЕННЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ ЗНАЧУЩОСТІ РІВНЯ С-РП У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У СТАБІЛЬНУ ФАЗУ ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ .....	63
3.1. Виразність системного запалення у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу у залежності від демографічних та антропометричних показників .....	64
3.2. Виразність системного запалення у хворих на ХОЗЛ стабільну фазу патологічного процесу у залежності від анамнестичних даних .....	66

3.3. Виразність системного запалення у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу у залежності від клінічних проявів .....	70
3.4. Виразність системного запалення у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу у залежності від тяжкості бронхообструкції .....	74
3.5. Узагальнення результатів досліджень .....	78
<b>РОЗДІЛ 4. ВИЗНАЧЕННЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ ЗНАЧУЩОСТІ РІВНІВ САА ТА ТФР-<math>\beta_1</math> У ХВОРИХ НА ХОЗЛ У СТАБІЛЬНУ ФАЗУ ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ .....</b>	<b>79</b>
4.1. Рівень САА у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу у залежності від клініко-анамнестичних даних та тяжкості перебігу хвороби .....	80
4.2. Діагностична значущість рівнів маркерів системного запалення САА та СРП у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу .....	86
4.3. Рівень ТФР- $\beta_1$ у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу у залежності від клініко-анамнестичних даних та тяжкості перебігу хвороби .....	89
4.4. Порівняльний аналіз рівнів маркерів системного запалення (САА та С-РП) та рівня профібротичного цитокіну ТФР- $\beta_1$ у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу .....	94
4.5 Діагностична значущість біомаркерів фіброзу та системного запалення у визначенні тяжкості перебігу ХОЗЛ .....	101
<b>РОЗДІЛ 5. ДИНАМІКА МАРКЕРІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА МАРКЕРУ ФІБРОЗУВАННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ НА ТЛІ АДЕКВАТНОЇ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ .....</b>	<b>108</b>
5.1. Визначення діагностичної значущості рівнів маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ у динаміці на тлі адекватної	

медикаментозної терапії .....	110
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	120
ВИСНОВКИ .....	131
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	133
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	134
ДОДАТКИ .....	152
Додаток А. Список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації .....	152
Додаток Б. Копії актів впровадження та патента України на корисну модель .....	159

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

Належн.	– належна величина;
ОФВ <sub>1</sub>	– об'єм форсованого видиху за першу секунду;
ОФВ <sub>1</sub> пре	– рівень ОФВ <sub>1</sub> до проби з бронхолітиком;
ОФВ <sub>1</sub> пост	– після проби з бронхолітиком;
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень;
ЯЖ	– якість життя;
ІГКС	– інгаляційний глюкокортикостероїд;
6-ХТХ	– тест 6-хвилинної ходьби;
С-РП	– С-реактивний протеїн;
САА	– сироватковий амілоїд А;
ТФР-β <sub>1</sub>	– трансформуючий фактор росту-β <sub>1</sub> ;
САТ	– COPD Assesment Test (тест оцінки ХОЗЛ);
ССQ	– Clinical COPD Questionnaire (клінічний опитувальник з хронічного обструктивного захворювання легень);
GOLD	– Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень);
mMRC	– The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (шкала задишки Британської медичної дослідницької ради);
SGRQ	– St. George's Hospital Respiratory Questionnaire (респіраторний опитувальник госпіталю Святого Георгія);
SpO <sub>2</sub>	– сатурація кисню;



## ВСТУП

**Актуальність теми.** В основі сучасної концепції патогенезу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) знаходиться персистуюче хронічне запалення, яке призводить до фіброзу та структурних змін бронхіальної стінки. Одним із клінічних ефектів хронічної запальної реакції та ремоделювання є незворотна бронхіальна обструкція [3, 8, 10].

Клінічні прояви ХОЗЛ варіабельні, обумовлені взаємодією складного спектру патологічних легеневих і системних ефектів [12, 17]. Таким чином на етапах спостереження хворих на ХОЗЛ недостатньо оцінки лише клінічних симптомів та параметрів вентиляційної функції легень, адже вони не завжди в повній мірі відображають тяжкість перебігу хвороби [122]. У зв'язку з цим необхідні нові стратегії ведення хворих на ХОЗЛ, не тільки для виявлення особливостей перебігу захворювання, але і для розробки індивідуальних програм лікування.

На сучасному етапі оцінка біологічних маркерів є новим інструментом для ведення хворих на ХОЗЛ. Визначення рівня маркерів системного запалення має велике значення для вибору терапії хворим на ХОЗЛ [33, 46]. Особливу увагу необхідно приділити вивченню неінвазивних сироваткових біомаркерів, які достовірно визначаються в крові і є доступними у практиці лікаря.

У сучасній пульмонології не втрачає своєї актуальності вивчення рівнів маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ, для моніторингу прогресування хвороби, оцінки впливу терапевтичного втручання [10, 12]. Найбільш вивченим маркером при ХОЗЛ на даний час є С-реактивний протеїн (С-РП). Це гострофазовий білок, який тісно пов'язаний з запаленням в дихальних шляхах [99, 114, 121]. С-РП легко виміряти, його рівень підвищується при ХОЗЛ незалежно від інших факторів, таких як куріння та супутні захворювання [26].

Сироватковий амیلлід А (САА), як і С-РП, відноситься до найбільш чутливих реактантів гострої фази [127]. Є дані, що у хворих на ХОЗЛ у

стабільну фазу патологічного процесу концентрація САА підвищується в 1,5-3 рази, а за умов загострення – у 5-10 разів вище, ніж С-РП тому він має переваги над С-РП при моніторингу захворювань з низьким рівнем запалення [100, 139]. За даними світової літератури, перспективним напрямом досліджень є вивчення можливості використання визначення сироваткових рівнів САА для оцінки ефективності протизапальної терапії у хворих на ХОЗЛ.

Інтерес також становить можливість неінвазивної діагностики фіброзування легеневої тканини та ремоделювання бронхіальної стінки за допомогою сироваткових маркерів. Одним з них є трансформуючий фактор росту  $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ). Це один з найбільш універсальних цитокінів, який впливає на процеси проліферації фібробластів, синтез компонентів екстрацелюлярного матриксу, кооперацію клітин запалення (в першу чергу макрофагів), сприяє новоутворенню сполучної тканини і судин, тим самим стимулюючи зміну структури стінки бронха та її ремоделювання [101, 109, 112]. Морфологічна перебудова у стінці бронха призводить до появи частково оборотної або незворотної обструкції дихальних шляхів, що лежить в основі патогенезу ХОЗЛ [10, 33, 47]. У одному з досліджень показано, що рівень ТФР- $\beta_1$  у хворих на ХОЗЛ, які курили був вищим в епітелії бронхіол та плазмі крові порівняно зі здоровими курцями та негативно корелював з рівнем ОФВ<sub>1</sub> [112].

Таким чином, визначення виразності фіброзування та запалення у хворих на ХОЗЛ може сприяти розробці персоніфікованих підходів до лікування.

Усе вищезазначене й обґрунтовує актуальність обраної теми дисертації.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертація є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини 1 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» «Визначення особливостей клініки, діагностики, лікування та

медичної реабілітації хворих при захворюваннях бронхолегеневої системи», № державної реєстрації 0114U005305.

**Мета дослідження:** удосконалення підходів до ведення хворих на ХОЗЛ шляхом оптимізації диференціальної діагностики ступенів тяжкості перебігу захворювання з урахуванням діагностичної значущості рівня профібротичного цитокіну та маркерів системного запалення.

**Завдання дослідження:**

1. визначити сироватковий рівень С-РП у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу та встановити взаємозв'язок рівня маркеру з клініко-функціональними показниками хворих;

2. визначити сироватковий рівень САА у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу та встановити взаємозв'язок рівня маркеру з клініко-функціональними показниками хворих;

3. визначити сироватковий рівень ТФР- $\beta_1$  у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу та вивчити його зв'язок з анамнестичними та клініко-функціональними показниками;

4. вивчити взаємозв'язок між рівнями маркерів системного запалення (С-РП, САА) та рівнем профібротичного цитокіну (ТФР- $\beta_1$ ) у хворих на ХОЗЛ;

5. вивчити взаємозв'язок між рівнями маркерів системного запалення (С-РП, САА), рівнем профібротичного цитокіну (ТФР- $\beta_1$ ) та клінічним перебігом захворювання, ступенем вентиляційних порушень;

6. вивчити динаміку рівнів маркерів системного запалення (С-РП, САА) та рівнем ТФР- $\beta_1$  на тлі базисної терапії ХОЗЛ.

**Об'єкт дослідження:** хронічне обструктивне захворювання легень.

**Предмет дослідження:** особливості діагностики, лікування і тактики ведення хворих на ХОЗЛ з урахуванням рівнів профібротичного цитокіну та біомаркерів запалення.

**Методи дослідження:** загальноприйняті клінічні, лабораторні, інструментальні, анкетні, функціональні (спірометрія, 6-хвилинний тест з ходьбою, пульсоксиметрія), біохімічні, імунологічні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше встановлено наявність комплексного взаємозв'язку між маркерами системного запалення (С-РП, САА), профібротичним цитокином ТФР- $\beta_1$ , виразністю симптомів захворювання та показниками вентиляційної функції легень, хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу.

Вперше за допомогою кластерного аналізу визначені дві когорти хворих на ХОЗЛ: одна – з високою виразністю симптомів, низькими функціональними показниками ( $\text{ОФВ}_1 \leq 50\%$  належної величини), низькими рівнями маркерів системного запалення та високим рівнем ТФР- $\beta_1$ ; інша когорта – з низькою виразністю симптомів, високими функціональними показниками ХОЗЛ ( $\text{ОФВ}_1 \geq 50\%$  належної величини), високими рівнями маркерів системного запалення та низьким рівнем ТФР- $\beta_1$ .

Визначено, що високий сироватковий рівень ТФР- $\beta_1$ , як основний індуктор процесу фіброзування, є предиктором незворотного компоненту бронхіальної обструкції.

Запропоновано використання рівнів ТФР- $\beta_1$ , САА та С-РП як додаткових критеріїв тяжкості перебігу ХОЗЛ.

Розроблено рекомендації щодо персоніфікації лікувальної програми для хворих на ХОЗЛ у залежності від рівнів маркерів системного запалення (С-РП та САА).

**Практичне значення одержаних результатів.** Для оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ, крім виразності симптомів, кількості загострень за минулий рік, рекомендується додатково визначати рівні СРП, САА та ТФР- $\beta_1$ .

Встановлено, що хворі на ХОЗЛ з  $\text{ОФВ}_{1\text{пре}} \leq 50\%$  належного, а  $\text{ОФВ}_{1\text{пост}} \geq 50\%$  належного, повинні бути обстежені на виразність системного запалення шляхом визначення рівнів маркерів САА та СРП. При

підвищеному рівні маркерів системного запалення розглянути питання про додаткове призначення ІГКС.

Для визначення виразності процесів фіброзування у хворих на ХОЗЛ рекомендується визначати рівень ТФР- $\beta_1$ .

Отримано патент України на корисну модель «Спосіб диференційної діагностики ступенів тяжкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень» № UA120444 U.

Обґрунтована доцільність динамічного визначення рівнів маркерів системного запалення на етапах спостереження хворих на ХОЗЛ.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дисертаційного дослідження впроваджені у практичну роботу терапевтичних та пульмонологічних відділень Комунальних закладів «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради», «Дніпропетровська 9 міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради», «Криворізька міська клінічна лікарня №2», «Запорізька клінічна багатопрофільна лікарня №9».

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто проведений інформаційно-патентний пошук, аналіз наукової літератури, що дозволило визначити напрям дослідження, сформулювати мету, задачі дослідження; проведений відбір хворих. Особисте спостереження ґрунтувалось на ретельному вивченні та аналізі клінічних даних хворих, у тому числі і в динаміці, проведенні усіх функціональних досліджень, анкетуванні досліджуваних для визначення рівня їх якості життя та виконанні проби з фізичним навантаженням для оцінки фізичних можливостей пацієнтів, заборі крові для виконання лабораторних досліджень по оцінці виразності системного запалення. Автором особисто статистично оброблена база даних, проведений аналіз та узагальнення отриманих результатів досліджень. Автором написані усі розділи дисертаційної роботи, підготовлені до друку наукові праці та забезпечено їх впровадження у практику охорони здоров'я.

Разом з науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Не використовувались розробки та ідеї співавторів публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на щорічних конгресах Європейського Респіраторного Товариства (м. Мілан, 2017 р.), науково-практичній конференції «Новини і перспективи медичної науки» (м. Дніпропетровськ, 2016 р.), науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Дніпро, 2017 р.).

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 151 сторінці друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій та переліку літератури, що містить 172 посилання на 18 сторінках, з яких 21 – вітчизняних та 151 – іноземних. Робота ілюстрована 31 таблицею та 13 рисунками.

**Публікації.** За результатами дисертації опубліковано 10 наукових праць, серед яких 5 статей, у тому числі 4 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття – у міжнародному виданні, 5 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій (з них 2 – у англійському міжнародному виданні).

## **РОЗДІЛ 1.**

### **ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ РІВНІВ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА ФІБРОЗУВАННЯ У ВЕДЕННІ ХВОРИХ НА ХОЗЛ (огляд літератури)**

На сьогоднішній день визнано, що ХОЗЛ – це захворювання, в основі формування якого знаходиться незворотний або малозворотний компонент бронхіальної обструкції, що є визначальною причиною інвалідності хворих та зумовлює неухильне прогресування патологічних змін у бронхолегеневій системі [8, 10, 17, 81, 43].

Розуміння клінічних проявів ХОЗЛ різко змінилося за останні два десятиліття. У визначенні тяжкості перебігу хвороби перейшли від оцінки лише виразності обмеження потоку повітря (центричний погляд на захворювання) до усвідомлення того, що ХОЗЛ є складним і гетерогенним захворюванням [111]. Так, ХОЗЛ – це результат складного набору взаємодій між навколишнім середовищем та індивідуальним генетичним фоном хворого [96, 112].

Значення термінів «складне» і «гетерогенне» може бути не відразу очевидне. Так, «складне» означає, що ХОЗЛ має декілька компонентів з нелінійними динамічними взаємодіями, тоді як «гетерогенність» вказує на те, що не всі ці компоненти присутні у всіх хворих або, у даного конкретного хворого, складність і неоднорідність пояснює і обґрунтовує необхідність персоналізації оцінки стану та лікування хворих на ХОЗЛ [115, 122, 119].

Персоніфікований підхід враховує інформацію про генетичні, біохімічні, а також фактори зовнішнього середовища, що є вагомими для профілактики, діагностики та лікування захворювання [111, 119].

Найголовнішою метою лікаря у веденні хворого на ХОЗЛ є досягнення тривалої стабілізації перебігу хвороби, сповільнення прогресування симптомів, розвитку життєво небезпечних ускладнень та стрімкого падіння якості життя хворих [8, 81]. Одним з кроків до досягнення цієї мети є вчасне

призначення базисної медикаментозної терапії відповідно до тяжкості перебігу захворювання [113].

Для моніторингу ефективності терапії ХОЗЛ важливою є інтегральна оцінка стану хворого, рекомендована Глобальною ініціативою з ХОЗЛ [81, 82]. Також, згідно висновків досліджень, необхідно враховувати рівень біомаркерів, адже для розуміння патологічних процесів наявних при цьому захворюванні на клінічному, патоморфологічному і молекулярному рівнях для оцінки ступеню тяжкості та вибору терапії не достатньо лише фізикального обстеження та результатів спірометрії [6, 9, 18, 33, 133, 140].

Не існує такого поняття, як біомаркери ХОЗЛ. Різні біомаркери будуть необхідні для оцінки різних компонентів даного гетерогенного захворювання [110, 117, 133].

Оскільки фіброз та запалення є ключовими ланками незворотних змін у тканинах легень, значний інтерес для дослідників становлять біомаркери фіброзування та запалення [29, 41, 134]. Матеріалом для оцінки біомаркерів у хворих ХОЗЛ можуть бути різні біологічні тканини і рідини – кров, сеча, біоптати слизової бронхів, мокротиння, а також повітря, що видихається [32]. Перевага біомаркерів, що виявляються в крові, складається в простоті отримання матеріалу і стандартизованих методах оцінки в порівнянні з біомаркерами, які виявляються в іншому матеріалі [52, 94].

Біомаркери-це особливі білкові речовини, що з'являються в крові. За концентрації даних білків можна судити про тяжкість або наявності будь-якого захворювання, індикатори, які дозволяють виявити орган або тканину, з патологічними змінами [68, 71].

Багатокомпонентне лікування ХОЗЛ, яке необхідно обирати для кожного окремого пацієнта, спонукає до пошуків нових маркерів, які допоможуть підвищити ефективність терапії. В останні роки все більше уваги приділяється персоналізованій терапії ХОЗЛ, яка базується як на виділенні фенотипів захворювання, так і на застосуванні генетичних і фармакогенетичних маркерів, проте питання індивідуалізації лікування на



основі комплексного використання клінічних даних, результатів інструментального, лабораторного обстеження, а також генетичного тестування висвітлені недостатньо та потребують подальших досліджень.[82, 95, 143, 151]

## **1.2 Діагностична значущість рівня С-реактивного протеїну у веденні хворих на ХОЗЛ**

Протягом останніх років зростає інтерес до біомаркерів системного запалення при різних захворюваннях, ХОЗЛ не є винятком. Запалення є однією з ключових ланок патогенезу ХОЗЛ. Слід зазначити, що при ХОЗЛ запалення має системний характер [3, 6, 12, 20].

Метааналіз досліджень останніх років, проведений Gan з колегами дозволив визначити підвищення маркерів запалення в сироватці крові у хворих на ХОЗЛ в порівнянні з особами контрольної групи. Так, у дослідженні повідомлялося про підвищення рівня С-РП, фібриногену, фактора некрозу пухлин альфа, лейкоцитів [77].

Причини системного запалення на даний час дискутуються. У літературі частіше зустрічається гіпотеза про «перетікання» запального процесу з легень в системний кровоток. Не виключається і шкідлива дію тютюнового диму на судинний ендотелій, що також може призводити до системної запальної відповіді. Тривалий стаж куріння є одним з основних факторів ризику виникнення ХОЗЛ. Є дані, що куріння та тютюнове навантаження підвищують рівень як місцевого так і системного запалення у хворих на ХОЗЛ [36, 48, 55, 153].

Вивчення маркерів системного запалення становить значний інтерес. Безпосередній контроль рівня запалення в бронхах і альвеолах в клінічній практиці утруднений. Контроль системних маркерів запалення в перспективі дозволить оцінювати ризик загострень у пацієнта, визначати тактику лікування індивідуально для кожного хворого і прогноз. Крім того, ХОЗЛ

часто супроводжується розвитком коморбідної патології: серцево-судинних захворювань, кахексії, остеопорозу, дисфункції скелетної мускулатури. Ряд дослідників пов'язують виникнення зазначених станів саме з хронічним системним запаленням при ХОЗЛ [52, 145, 146, 169]

Серед біомаркерів запалення велике значення мають білки його гострої фази, зокрема С-РП, який з'являється в плазмі крові вже через 4-6 годин після ураження тканин внаслідок дії різноманітних пошкоджуючих факторів [59, 64]

С-РП реактант гострої фази запалення, що належить до родини плазмових білків пентаксинів, є глобуліном. Ген С-РП знаходиться на 1-й хромосомі в локусі 1q21-q23. Молекула білка складається з 224 залишків амінокислот, має молекулярну масу мономера 25,106 кДа і за формою являє собою п'ятичленний кільцевий диск [65].

С-РП є одним з компонентів гуморального вродженого імунітету. Зміна концентрації С-РП асоційоване з великою кількістю захворювань в тому числі і серцево-судинних [91, 138]. С-РП відомий головним чином як антитіло, забезпечує кліренс бактерій і пошкоджених клітин за рахунок активації комплементу і фагоцитозу патогенів функціональними фагоцитами. Однією з основних біологічних функцій даного показника є взаємодія з ядерними антигенами апоптичних і некротизованих клітин. С-РП активує функцію нейтрофілів і синтез ними імуноглобулінів-антитіл, виступає в ролі опсоніни, безпосередньо пов'язуючи ліпополісахариди – мікробні токсини, асоціює виведення токсинів – патогенів з внутрішньосудинного русла внутрішнього середовища організму і їх подальший лізис [84].

У хворих на ХОЗЛ в середньому концентрація С-РП підвищена, є дані як про підвищення концентрації в залежності від ступеню тяжкості бронхообструкції, так і про відсутність взаємозв'язку, про вплив на прогноз виживання у цій групі хворих [51, 136].

Рівень С-РП швидко збільшується при запаленнях різної природи й локалізації, паразитарних інфекціях, травмах і пухлинах, що

супроводжуються запаленням і некрозом тканин [135]. Роль С-РП як індикатора активності запального процесу продовжує вивчатися при різних захворюваннях.

Рівень С-РП у хворих на ХОЗЛ визначається безліччю факторів, до числа яких відносять і наявність супутніх захворювань. ХОЗЛ часто поєднується з іншими захворюваннями, серед них значну частку займають серцево-судинні захворювання, такі як ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія [62, 63]. Популяційні дослідження показали зв'язок між концентрацією С-РП і підвищенням ризику смерті від ішемічної хвороби серця у хворих на ХОЗЛ [75]. Нові дані про участь С-РП в патогенезі ХОЗЛ, її ускладнень і коморбідних станів дозволяють використовувати даний маркер в клінічній практиці для оцінки активності системного запалення та прогнозу.

У хворих на ХОЗЛ С-РП є незалежним предиктором серцево-судинних захворювань та летальності хворих, а підвищення його рівня служить несприятливим прогностичним фактором прогресування бронхообструкції та розвитку дихальної недостатності [17].

Особлива увага приділяється вивченню рівня С-РП як маркера низького ступеня системного запалення у стабільну фазу перебігу ХОЗЛ. Так в ряді досліджень рівень С-РП у пацієнтів при стабільному ХОЗЛ був вищий порівняно зі здоровими особами і негативно корелював з функцією легень (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЄЛ), стадією за GOLD, результатами шестихвилинного тесту [60, 157]. В той же час в дослідженні з меншою кількістю пацієнтів кореляційного зв'язку між рівнем С-РП та функції зовнішнього дихання не виявлено [57].

Найчастіше рівень С-РП досліджується у хворих на ХОЗЛ у фазу загострення та після її затухання [41, 51, 52]. У пацієнтів з інфекційним загостренням хвороби рівень маркеру перевищує 10 мг/л і корелює з лейкоцитозом периферичної крові ( $r = 0.44$ ,  $p = 0.01$ ) [57]. Високий рівень С-

РП протягом 14 днів після загострення є доведеним предиктором повторних загострень і значно погіршує перебіг і прогноз захворювання [61, 63].

Є дані, що рівень С-РП залишається високим і в стабільну фазу патологічного процесу [47]. В період загострення захворювання він служить маркером активної бактеріальної інфекції, що важливо для вирішення питання про призначення антибактеріальної терапії [60].

Показано що рівень С-РП у хворих на ХОЗЛ знижується під впливом лікування ІГКС [113].

У хворих на ХОЗЛ виразність системного запалення знаходиться в обернено пропорційній зв'язку від показника функції легень [104]. Є дослідження, які свідчать про те, що високі рівні С-РП супроводжуються прискоренням щорічного зниження рівня  $ОФВ_1$  [110].

Встановлено, що підвищення рівня С-РП у хворих на ХОЗЛ асоційовано зі зниженням якості їх життя. Сума балів за шкалою якості життя госпіталю Святого Георгія у хворих на ХОЗЛ із підвищеною концентрацією С-РП була вищою (тобто якість життя була гіршою), ніж у хворих із нормальними значеннями СРБ: 51,5 проти 47 балів (відмінність у 4 бали є клінічно значимою) [125].

У деяких дослідженнях рівень С-РП був пов'язаний позитивним зв'язком з показником індексу маси тіла у всіх вікових групах, у обстежених хворих збільшення маси тіла супроводжувалось підвищенням рівня системного запалення [61, 62]. Крім того рівень С-РП, був позитивно пов'язаний з тривалістю куріння [63].

У нещодавно проведеному популяційному дослідженні було показано, що рівні С-РП в сироватці крові у хворих стабільної ХОЗЛ вище, ніж у здорових осіб (4,1 і 1,8 мг/л відповідно) [15]. Це відображає загальний системний рівень запалення, який супроводжує як стабільний перебіг ХОЗЛ, так і загострення хвороби. Підвищені рівні С-РП були у пацієнтів з низькими значеннями  $ОФВ_1$ , причому у екс-курців з ХОЗЛ рівень С-РП залишався більш високим, ніж у здорових, які ніколи не курили. При порівнянні

сироваткових маркерів запалення у хворих на ХОЗЛ (середній ОФВ<sub>1</sub> 34% від належного) і групи контролю також відзначили підвищення рівнів С-РП (11,8 проти 4,1 мг/л) і лейкоцитів крові ( $7,2 \times 10^9$ /л проти  $4,8 \times 10^9$ /л) у хворих на ХОЗЛ, які знижались на тлі терапії [136].

Наявність системного запалення у хворих на ХОЗЛ зі стабільним перебігом було показано в метааналізі 14 досліджень, присвячених вивченню маркерів системного запалення при ХОЗЛ (С-РП, фібриногену, фактора некрозу пухлин- $\alpha$  і лейкоцитів крові) [77]. Рівень С-РП в сироватці крові у хворих на ХОЗЛ був достовірно вище, ніж в групах порівняння, - в середньому на 1,8 мг/л (0,7-2,9 мг/л), причому концентрація С-РП збільшувалась по мірі прогресування захворювання [154].

Важливими функціональними маркерами тяжкості ХОЗЛ є не тільки традиційні параметри бронхіальної обструкції (такі як ОФВ<sub>1</sub>), але і показники легеневої гіперінфляції. Легенева гіперінфляція у хворих на ХОЗЛ постійно прогресує, що обумовлює низьку тривалість життя хворих [71]. de Torres з колегами вперше показали зворотній кореляційний зв'язок між легеневою гіперінфляцією і рівнем С-РП [62, 140]. Це передбачає, що легенева гіперінфляція пов'язана не тільки з дистрофічними змінами в легенях, але і з досить активним системним запальним процесом, маркером якого є С-РП.

Згідно даних попередніх досліджень, толерантність до фізичних навантажень у хворих ХОЗЛ з підвищеними рівнями С-РП значно менше, ніж у хворих на ХОЗЛ з нормальними значеннями С-РП: менше пройдена дистанція в 6-ХТХ ( $301 \pm 96$  проти  $355 \pm 120$  м), час навантаження в субмаксимальному ергоспірометричному тесті (8 проти 13 хв) і максимальна потужність в ергоспірометричному тесті ( $51,8 \pm 24,0$  проти  $63,0 \pm 29,3$  Вт) [79].

У хворих ХОЗЛ показані сильні негативні кореляційні зв'язки концентрації С-РП з парціальним тиском кисню в артеріальній крові ( $r = -0,4$ ) і з дистанцією з 6ХТХ ( $r = -0,3$ ) [15, 18, 21]. У ряді досліджень було виявлено, що підвищення рівня С-РП у хворих на ХОЗЛ асоційоване зі зниженням їх

якості життя. Сума балів за шкалою якості життя Святого Георгія у хворих на ХОЗЛ з підвищеною концентрацією С-РП була більше (тобто якість життя було гірше), ніж у хворих з нормальними значеннями С-РП: 51,5 проти 47 балів (відмінність  $\geq 4$  балів є клінічно значущим) [125]. Достовірні відмінності були і по домену симптомів: 64,7 проти 54,2 балів ( $p = 0,003$ ). Разом з тим в деяких дослідженнях не виявлено, але відмінностей по концентрації С-РП серед кращих і колишніх курців, хворих на ХОЗЛ, а також між курцями і здоровими людьми, які ніколи не курили [121].

Варіабельність рівня С-РП може залежати від генетичних чинників: виявлена значна асоціація (близько 40-50 %) між концентраціями С-РП і певними генотипами хворих, зокрема геном протеїну сурфактанту [129].

## **1.2 Діагностична значущість рівня сироваткового амілоїду А у веденні хворих на ХОЗЛ**

САА, як і С-РП, відноситься до найбільш чутливих реактантів гострої фази. При цьому в фізіологічних умовах концентрація САА виявляється в 1,5-3 рази, а в умовах запалення – в 3-10 разів вище, ніж у С-РП, тому він має переваги перед С-РП при моніторингу захворювань з низьким рівнем запалення [73]. Крім того, на відміну від С-РП рівень САА не знижується під впливом імуносупресивної (в тому числі кортикостероїдної) терапії. При запаленні рівень САА (в нормі 0-10 мг/л) може зростати в 1000 разів [22, 42]. При цьому головна біологічна роль САА залишається неясною, хоча є ряд фрагментарних даних про його можливих фізіологічних і патофізіологічних ефектів.

САА на відміну від С-РП продукується не тільки в печінці, але і безпосередньо в осередку запалення [58]. Позапечінковий синтез САА було описано у пацієнтів з хворобою Альцгеймера, онкологічними захворюваннями, цукровим діабетом, ожирінням, резистентністю до інсуліну, метаболічним синдромом та атеросклерозом [92]. В літературі

також є дані, що САА виробляється адипоцитами, а його сироваткова концентрація пов'язана позитивним кореляційним зв'язком з індексом маси тіла [103].

САА вперше був ідентифікований приблизно 15 років тому як попередник білка амілоїду А, білковий фібрилярний матеріал, який є основним компонентом амілоїдних відкладень у вторинному реактивному амілоїдозі. При формуванні імунної відповіді ітерлейкін-1, який продукується макрофагами, сприяє синтезу САА, а при завершенні запального процесу за допомогою цих же клітин відбувається деградація САА. Синтез САА стимулюється прозапальними цитокінами, такими як інтерлейкін-6, інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлини- $\alpha$ , інтерферон- $\gamma$  та ТФР- $\beta_1$  [90, 156]

При довготривалому перебігу запального процесу макрофаги не руйнують цей білок, що приводить до утворення фібрил амілоїда [103]. Однак, у деяких дослідженнях не було доказів відкладення фібрил АА в уражених тканинах. Використання епітеліальних клітин легень людини з формілпептидним рецептором і без нього показало, що цей рецептор необхідний для того, щоб САА індукувати значні кількості білка хемоаттрактанта моноцитів, факторів росту, інтерлейкіну-8. Цікаво, що, незважаючи на їх загально визнані ефекти в зменшенні інших запальних реакцій, глюкокортикостероїди збільшували продукцію САА [100]. Ці спостереження відповідали відсутності загальної ефективності глюкокортикостероїдів при лікуванні загострень ХОЗЛ [92, 130].

САА сприяє елімінації похідних мікроорганізмів ліпідів чи токсинів, зв'язаних з ліпопротеїнами. Причини збільшення концентрації САА: хронічні інфекції (особливо туберкульоз), хвороби, що характеризуються гнійно-деструктивними процесами, неспецифічні захворювання легень, остеомієліт, злоякісні захворювання, ревматичні захворювання (особливо ревматоїдний артрит) [144, 166].

САА є не тільки гострофазовим протеїном, а також аполіпопротеїном, що має відношення до обміну холестерину [22]. Як правило, САА циркулює у низьких концентраціях, пов'язаних з ліпопротеїдами високої щільності, але під час запалення САА може сприяти до 80% складу HDL-аполіпопротеїну (apo), що перевищує apo-A1 у кількості та погіршує захисну функцію ліпопротеїдів високої щільності. САА також може збільшити окислення ліпопротеїнів низької щільності і, таким чином, високий рівень САА може бути пов'язаний з серцево-судинними захворюваннями та атерогенезом [130].

Рівні САА знижуються під впливом терапії агоністами рецепторів, що активуються перексисомним проліфератором, тоді як лікування кортикостероїдами не знижує регуляцію поза печінкової експресії САА [131]. При онкологічних захворюваннях, ревматоїдному артриті, метаболічному синдромі або атеросклерозі, тривале підвищення САА сприяє пошкодженню і деградації тканин [92]. Показано, що САА регулює експресію ТФР- $\beta_1$ , головного регулятора ремоделювання тканин та фіброгенезу. Підвищення рівня САА приводить до підвищення плазмового рівня ТФР- $\beta_1$  [116, 131].

Salem Abo Sabe з колегами встановили, що рівень САА значно підвищується при загостренні ХОЗЛ і пов'язаний з тяжкістю загострення та знижується в процесі лікування [127]. Ці дані підтверджені у роботі Vozinovski та співавторів [131]. Майже відсутні роботи, в яких показаний рівень цього маркера у стабільну фазу патологічного перебігу [129].

Використовуючи протеоміку Vozinovski з колегами ідентифікували САА в сироватці осіб з гострими, резистентними до глюкокортикоїдів загостреннями ХОЗЛ і кількісно оцінювали зміни методом імуноферментного аналізу. Рівні САА краще корелювали з клінічним статусом, ніж рівні С-РП [129, 131]. Згодом вони досліджували бронхоальвеолярну лаважну рідину, і встановили позитивний кореляційний зв'язок між рівнями САА, інтерлейкіну-8 і нейтрофільної еластази. Їх дані



вказують на те, що альвеолярні макрофаги є потенційним джерелом САА у лаважній рідині [132].

Крім того, САА бере участь в патофізіології саркоїдозу, хронічного системного запального захворювання, що характеризується утворенням неказеозних гранульом. Дослідження лаважної рідин у пацієнтів з саркоїдозом показало значно більш високі рівні САА у хворих, порівняно зі здоровими особами. Гістологічним методом було встановлено, що вміст САА в макрофагах і багатоядерних гігантських клітинах був досить високим, ці дані співпадають з уявленням про те, що продукція САА регулюється локальними CD3 T-клітинами [73, 77, 85].

Цікавим є факт, що молекула САА бере участь у патогенетичних механізмах фіброзування. Амілоїд А відтворює різноманітні імунозапальні функції: він індукує експресію хемотаксису і молекули адгезії, підвищує регуляцію металопротеїназ (зокрема матрикс-металопротеїнази-9, надмірно експресованої в ідіопатичному легеневому фіброзі і бере участь у фіброзному ремоделюванні легенів) [41, 42]. Регулює метаболізм аполіпопротеїну-17 Існує значний інтерес до САА при саркоїдозі, і цей білок нещодавно був запропонований як ключовий регулятор гранулематозного запалення при цьому захворюванні. Він індукує продукцію декількох цитокінів і регулює імунні відповіді T-хелперів шляхом взаємодії з Toll-подібними рецепторами, але тільки обмежена кількість досліджень розглядають його потенціал як біомаркера тяжкості захворювання [35, 58].

Взаємодія молекули САА з декількома рецепторами узгоджується з участю кількох шляхів у регуляції гранулематозних змін, типових для саркоїдозу. Дослідники припустили, що САА є центральним для специфічного (можливо, унікального) шляху «епітеліоподібно гранулематозного запалення в поєднанні з поляризованими реакціями T-хелперів на специфічні мікобактеріальні антигени» [78, 85].

Конвергенція декількох дисциплін почала з'ясовувати багатогранні взаємодії білків САА і допомагає пояснити їх еволюційне збереження. В

додаток до багатьох цінних описових аспектів біології САА з'являються можливості для профілактики та специфічних молекулярних методів лікування.

З моменту свого відкриття молекула САА була загадкою. САА допомагає зв'язати складну сітку клітин (включаючи макрофаги, гепатоцити) і прозапальних білків (цитокіни і хемокіни). [73].

У людей клінічні аспекти патобіології білка САА значною мірою присутні в більш похилому віці і, таким чином, можуть представляти ефекти системного запалення [94]. Наприклад, тримерні і амфіпатичні особливості мономера САА допомагають визначити складні ліпідні взаємодії, включаючи формування ліпопротеїдів високої щільності та транспортного холестерину. Об'єднання ліпідних асоціацій з запальними клітинами і білками має центральне значення для розвитку атеросклерозу [103].

Стимуляція (можливо, за допомогою петлі зворотного зв'язку) секреції протеїнази сприяє хронічному пошкодженню тканин при артриті, а також легеневому ураженні при саркоїдозі. Послідовні сигнали, що відображають кишкове бактеріальне середовище, можуть модулювати імунний захист господаря і, можливо, саму кишкову флору. Присутність САА в молозиві, що стимулює вироблення мутану в кишечнику новонароджених, відповідає збереженню САА як молекули "виживання". Інші аспекти здоров'я матері та плоду характеризуються значенням САА як біомаркера як для недоношених, так і для маститів. Не дивно, що безліч змін гена і клітинної поверхні можуть впливати на САА як біомаркера при злоякісних новоутвореннях. Однак, ймовірно, ще більш важливим є взаємозв'язок САА з імунологічними шляхами, що пов'язані з біологією макрофагів, які пов'язані як з метастазами, так і з лікуванням, включаючи імунотерапію[156].

Нарешті, схильність фрагментів мономерів САА до утворення високо впорядкованих амілоїдних фібрил пояснює багато патофізіологічних особливостей «вторинного» амілоїдозу, коли хронічне запалення (або

періодична - наприклад, сімейна середземноморська лихоманка) перевищує деградацію, яка в іншому випадку виникла б у базових умовах [130].

«Сироватковий амілоїд А» - назва, отримана для цієї молекули незабаром після його опису – (і тепер застосовується до всієї сім'ї генів і білків), ґрунтується на цій властивості, яка тепер є епіфеномен, заснований на своєму унікальному білку. структура і притаманна схильність формувати фібрили, а не її основні, добре збережені фізіологічні функції [91].

Зближення різних дисциплін почало з'ясовувати багатогранні зв'язки білків САА і допомагає пояснити їхню еволюційну збереження. На додаток до багатьох цінних описових аспектів біології САА, з'являються можливості для профілактики та специфічних, молекулярних методів лікування [102, 131].

Враховуючи, що САА – гострофазовий протеїн, який продукується не лише у клітинах печінки, а і у осередку запалення, має вплив на процеси фіброзування та недостатньо вивчений у стабільну фазу патологічного процесу ХОЗЛ, вважалось доцільним вивчити рівень цього показника у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу та на тлі базисної терапії.

### **1.3 Діагностична значущість трансформуючого фактора росту $\beta_1$ у веденні хворих на ХОЗЛ**

Фіброз, як правило, супроводжує хронічне імунне запалення, яке приходить на зміну неефективному гострому запаленню, що не призводить до елімінації причинного антигену. При ХОЗЛ цим антигеном є постійний вплив тютюнового диму та поллютантів навколишнього середовища. [23, 27, 34]. Фіброз, який є результатом хронічного запалення призводить до морфологічних змін у всіх структурах бронхів, які, у свою чергу, призводять до функціональних змін. Згідно сучасних уявлень ремоделювання дихальних шляхів відбувається досить рано – протягом першого року персистуючого

запального процесу [34, 38, 53]. Саме тому важливим є призначення терапії на перших етапах розвитку захворювання. Так, як фіброз є ключовою ланкою незворотних змін у тканинах легень, значний інтерес для дослідників становлять біомаркери фіброзування [83].

У хворих на ХОЗЛ дрібні дихальні шляхи характеризуються підвищеним вмістом мезенхімальних клітин і накопиченням колагену в екстрацелюлярній матриці, що виділяється цими клітинами. Сучасні уявлення про механізми розвитку ХОЗЛ зводяться до теми хронічного запалення з усіма наслідками, що випливають звідси. Фіброз характеризується збільшенням синтезу колагену, фибрилліну, фибронектину, фібромодуліну в екстрацелюлярному матриці при одночасному зниженні активності матриксних металопротеїназ, у тому числі внаслідок запалення, викликаного різними чинниками – інфекцією, аутоімунної реакцією, впливом радіації і хімічних факторів [75, 87, 86, 93]. Ключовий клітинний медіатор фіброзу – фібробласт, який при активації виконує функцію клітини, продукує колаген. Активація фібробластів регулюється різними цитокінами, що продукуються моноцитами, Т-лімфоцитами і іншими клітинами, асоційованими з запаленням [101]. Ряд досліджень дав можливість припустити, що деякі цитокіни: ТФР- $\beta_1$ , фактор росту тромбоцитів, епідермальний фактор росту, фактор некрозу пухлини, інтерлейкін-1  $\alpha$  і  $\beta$ , інтерлейкін-4, інтерлейкін-6, онкостатин М – регулюють проліферацію фібробластів і відкладення в екстрацелюлярній матриці [102, 109, 112].

ТФР- $\beta_1$  існує у вигляді 5 ізоформ, три з яких експресуються в нормальних тканинах ссавців і позначаються як ТФР- $\beta$ , ТФР- $\beta_2$  і ТФР- $\beta_3$ . Кожна ізоформа кодується своїм унікальним геном, розташованим на різних хромосомах. Три ізоформи ТФР- $\beta$  мають подібні біологічні ефекти, однак найбільш вираженою експресією і значущою роллю при запаленні, ремоделюванні та фіброзуванні у тканинах легень має ТФР- $\beta_1$ , тому саме ця ізоформа становить найбільший інтерес для дослідників [116, 120, 126].

Білки сімейства ТФР- $\beta_1$  синтезуються у вигляді пре-пропептиду, з якого у результаті послідовності ряду процесів (процесингу) відщеплюється сигнальний пептид і про-домен з утворенням зрілого білка. Активація гена ТФР- $\beta_1$  відбувається у відповідь на пошкодження тканин. Пропептид, або latency associated peptide, залишається пов'язаним зі зрілою молекулою нековалентними взаємодіями. Завдяки цьому зріла молекула білка є біологічно неактивною, латентну форму, у вигляді якої ТФР- $\beta_1$  зберігається у екстрацелюлярному матриксі. Активація про- ТФР- $\beta_1$  відбувається шляхом відщеплення пропептиду (Latency Associated Peptide (LAP)) за участю таких чинників, як протеази, інтегрини, зміни рН, активні форми кисню [137]. Виділяють три основні типи рецепторів ТФР- $\beta_1$  - рецептори I, II і III типу. Рецептори I і II типу є мембранними гликопротеїнами з молекулярної масою 55 і 70 кД. Завдяки своїй димерній структурі ТФР- $\beta_1$  здатний одночасно взаємодіяти з обома I і II типами специфічних рецепторів, тоді як рецептор III типу сприяє цьому процесу. Рецептор I типу має серин/треонінкіназну активність і фосфорилує ряд Smad-білків (Smad and mad related proteins). В даний час відомо кілька різних Smad-білків, які активуються рецептором R-Smad (Smad1, Smad2, Smad3, Smad5 і Smad8), які утворюють комплекси з загальним Smad-білком (Smad-4) і проникають всередину ядра, а також інгібіторні I-Smad (Smad-6 і Smad-7) білки [141, 155, 159, 160]. Класичний сигнальний каскад включає фосфорилування рецепторів I типу і активування Smad-2 і Smad-3, їх гетеромерізацію за участю Smad4 і проникнення гетеромерного комплексу всередину ядра, де вони виконують функцію факторів транскрипції. Передача сигналу в епітеліальних клітинах може здійснюватися шляхом активації Smad-1 і Smad-5 з подальшою асоціацією з Smad-4 та ядерною транслокацією. Всі R-Smad містять на N-кінці МН-1 домен, здатний зв'язуватися з дезоксирибонуклеїновою кислотою, а на С-кінці МН-2 домен, бере участь в білок-білкових взаємодіях. Smad-білки беруть участь в процесі транскрипції двома способами: або безпосередньо зв'язуючись з SBE- елементами (Smad binding element) промотерних ділянок

генів-мішеней за участю свого MN-1 домену, або взаємодіючи з іншими факторами транскрипції через свій MN-2 домен [109, 116, 137].

Інтенсивні дослідження останніх років показали, що ТФР- $\beta_1$  можуть активувати не тільки канонічний каскад Smad-білків, але і інші сигнальні шляхи. Перехресні зв'язки з іншими шляхами передачі сигналу можуть реалізовуватись за допомогою активації рецепторів ТФР- $\beta_1$  і епідермального ростового фактора. Таким чином, можливість інтеграції кількох сигнальних шляхів безпосередньо і опосередковано активуються ТФР- $\beta_1$  розглядається в якості одного з можливих механізмів його неоднозначного функціонування в процесах злоякісної трансформації і пухлинної прогресії [161, 162]. ТФР- $\beta_1$  пов'язує комплекс трансмембранний рецептор - серин / треонін кіназ (типи I і II), що викликає трансфосфорилування сегментів рецепторів. Активовані рецептори I типу викликають фосфорилування обраних Smads. активовані рецепторні Smads (R-Smads) утворюють комплекс з Smad4. Далі Smad-комплекс транслокується у ядро, де він регулює транскрипцію генів-мішеней [162].

ТФР- $\beta_1$ , полівалентний цитокін, був першою відкритою ізоформою трансформуючого фактора росту, вперше виділений з тромбоцитів в 90-х рр., секретується клітинами в неактивній формі. Ген, кодуєчий ТФР- $\beta_1$ , знаходиться у людини на 19-й хромосомі. ТФР- $\beta_1$  проявляє три перераховані вище основних типи біологічної активності, характерні для усіх ізоформам. Спочатку ТФР- $\beta_1$  був описаний як фактор, що викликає зростання фібробластів у гризунів. ТФР- $\beta_1$ -непрямий мітоген для деяких мезенхімних клітин [88, 150, 163, 164].

На сьогодні активно вивчається патогенетичний вплив експресії факторів росту при запальних процесах у бронхах. На стадії хронічного запалення прозапальні цитокіни (інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, тумор некротичний фактор- $\alpha$ ) стимулюють проліферацію фібробластів і синтез колагену як безпосередньо, так і через індукцію каскаду інших цитокінів тромбоцитарного фактора росту, ТФР- $\beta_1$ , фактора росту фібробластів, які в

сукупності ще підсилюють ангиогенез. Одночасна тривала дія вказаних повільнодіючих цитокінів та факторів росту призводить до неконтрольованої активації макрофагів у вогнищі хронічного імунного запалення та призводить до заміщення паренхіми легень фіброзною тканиною [171].

Одним з маркерів, який викликає інтерес вчених є ТФР- $\beta_1$  – цитокін, який бере участь в процесах клітинної проліферації, диференціації та запаленні [40]. Основною властивістю ТФР- $\beta_1$  є вплив на етапи фіброзування, такі як накопичення білків екстрацелюлярного матриксу – колагену та фібронектину. Це мультифункціональний фактор росту, який регулює процеси проліферації, диференціації і міграції клітин, а також ангиогенез. Його розглядають як один з основних факторів індукції фіброзу в дихальних шляхах. ТФР- $\beta_1$  індукує хемотаксис цілого ряду клітин, в тому числі макрофагів, Т-лімфоцитів і синтезується в багатьох тканинах, включаючи тканину легенів. Активна форма ТФР- $\beta_1$  вивільняється завдяки стимулюючому впливу металопротеїнази-9 та катепсину на інтактну форму даного фактора росту [49, 72]. ТФР- $\beta_1$  здатний залежно від концентрації пригнічувати або посилювати проліферацію мезенхімальних клітин, він підвищує синтез білків екстрацелюлярного матриксу (фібронектину, колагену I, III), а також протеогліканів та знижує – протеїназ. ТФР- $\beta_1$  сприяє перетворенню фібробластів у міофібробласти за рахунок факторів росту сполучної тканини [74, 76, 105].

Описана значна кількість біологічних і патофізіологічних процесів, в яких бере участь ТФР- $\beta_1$ : регулює утворення рубцевої тканини після інфаркту міокарда, розвиток гіпертрофії міокарда, стабілізацію атеросклеротичних бляшок. ТФР- $\beta_1$ - профібротичний цитокін, який контролює синтез і склад позаклітинного матриксу, пригнічує деградацію колагену, активація ТФР- $\beta_1$ -рецепторів також призводить до експресії фактора росту сполучної тканини, який вивільняється локально, що ще більше стимулює білки позаклітинного матриксу та посилює прогресування фіброзу [105, 126].

Інтерес учених викликають пригнічуючі ефекти ТФР- $\beta_1$  на імунну систему. Фактор пригнічує гемопоез, синтез запальних цитокінів, відповідь лімфоцитів на ІЛ (інтерлейкін) -2, -4 і -7, формування цитотоксичних NK- і Т-клітин. ТФР- $\beta_1$  є «протизапальним» цитокіном який перешкоджає ІЛ-1 і TNF- $\alpha$  модульованим процесам, таким як хомінг (Homing – прагнення клітин до однорідного мікрооточення), клітинна адгезія, хемотаксис. ТФР- $\beta_1$  грає опорну роль в модуляції запальних реакцій шляхом пригнічення проліферації В- і Т-лімфоцитів і пригнічення активності макрофагів і природних кілерів. ТФР- $\beta_1$  діє як хемоаттрактант і активатор функції моноцитів і регулює продукцію цитокінів різними типами клітин [150, 161]. У лімфоїдних, епітеліальних та ендотеліальних клітинах він є інгібітором росту [168, 170].

Експериментальні та клінічні дослідження показали, що ТФР- $\beta_1$  пригнічує проліферацію Т-клітин, що, ймовірно, опосередковується кількома шляхами: пригнічення експресії на Т-клітинах рецепторів до ІЛ-1, що призводить до зниження їх здатності реагувати на антигенну стимуляцію; пригнічення ефектів, ІЛ-12 на лімфоцити за допомогою блоку фосфорилування молекул STAT-4, призводить до пригнічення проліферації Т-клітин. ТФР- $\beta_1$  також блокує проведення сигналу від ІЛ-2, ІЛ-5 в Т-клітинах і еозинофілів відповідно. ТФР- $\beta_1$ , перешкоджаючи адгезії лейкоцитів до ендотелію, пригнічує секрецію супероксидних радикалів і чинить негативний вплив на функцію нейтрофілів та макрофагів, викликаючи локальну імуносупресію [149, 165, 172].

Вимкнення гена ТФР- $\beta_1$  призводить до розвитку фатальної генералізованої запальної патології, в основі якої лежить аутоімунний процес. Таким чином, він є елементом зворотної регуляції імунної відповіді і, перш за все, запальної реакції. У той же час, ТФР- $\beta_1$  важливий і для розвитку гуморальної відповіді: він переключає біосинтез імуноглобулінів на ІgA-ізотип [118, 159].

Отже, ТФР- $\beta_1$  захищає організм від надлишкової продукції макрофагами і іншими клітинами запалення цитотоксичних сполук. Однак



кінцевий ефект ТФР- $\beta_1$  залежить від типу клітини-мішені, стадії її диференціювання, стану позаклітинного матриксу, концентрації інших цитокінів. Двоїстий ефект ТФР- $\beta$  обумовлений тим, що він діє як на покояться, так і на активовані клітини. Спочиваючі, незрілі клітини ТФР- $\beta_1$  стимулює, в той час як та ж сама популяція клітин, але активованих, їм пригнічується [90]. Деякі автори стверджують, що локально ТФР- $\beta_1$  підсилює запалення, в той час як системно - пригнічує його. Можливо, цей ефект обумовлений впливом на ендотеліальні клітини, на яких він, пригнічуючи експресію Е-селектину, блокує адгезію лейкоцитів і їх проникнення в осередок запалення [109].

Таким чином, ефект ТФР- $\beta_1$  може бути як прозапальним, так і протизапальним. Останній, як правило, превалює, що є важливим фактором у захисті організму від надлишкової продукції клітинами запалення цитотоксичних сполук. Його протизапальний ефект дублюється іншими цитокінами, зокрема ІЛ-4 [128].

Однак в початковій стадії ініціації запалення ТФР- $\beta_1$ , що виділяється тромбоцитами, може грати роль хемоатрактанта для моноцитів, сприяти їх диференціюванню в макрофаги, навіть стимулювати продукцію прозапальних хемокінів і самого ТФР- $\beta_1$  вже макрофагами. І тільки при прогресуванні запалення і накопиченні ТФР- $\beta_1$  його ефекти набувають характеру протизапальних [141, 149].

Вважається, що ТФР- $\beta_1$  впливає на прогресування передсердного фіброзу через сигнальну систему SMAD (індукція фосфорилування). Активація рецепторів ТФР- $\beta_1$  призводить до вивільнення фактора росту сполучної тканини, що посилює прогресування фіброзу [96]. У дослідженні на трансгенних собаках (експресованих активним чинником ТФР- $\beta_1$ ) використовували препарат пірфенідон з метою контролю експресії ТФР- $\beta_1$ . Було виявлено зниження експресії ТФР- $\beta_1$ , зменшення фіброзу передсердь [109]. Підвищення активності ТФР- $\beta_1$  сприяло розвитку фіброзу міокарда передсердь у трансгенних мишей, які не залучаючи до цього процесу міокард

шлуночків. Такі результати дозволили припустити, що передсердні фібробласти і або кардіоміоцити мають підвищену чутливість до цитокіну ТФР- $\beta_1$  [126].

Продукція ТФР- $\beta_1$  індукується ІЛ-2, він може і аутоіндукувати власний синтез. Стимулюючий вплив на виділення цього цитокіну надає також ІЛ-4. Блокується напрацювання даного цитокіну ІЛ-7 і ІЛ-10 [67, 74].

Дані про роль ТФР- $\beta_1$  в патогенезі хворих на ХОЗЛ нечисленні і суперечливі [74, 76, 101]. Саме тому, ТФР- $\beta_1$  викликає собливий інтерес для дослідження ремоделювання стінок бронхів та формування пневмофіброзу.

ТФР- $\beta_1$  відіграє провідну роль у розвитку легеневого фіброзу, стимулюючи диференціацію фібробластів. ТФР- $\beta_1$  один із основних факторів, що призводять до структурних змін в стінці бронха і появи незворотного компоненту обструкції дихальних шляхів [133].

Так Takizawa з колегами виявили високий рівень ТФР- $\beta_1$  в легеневому епітелії хворих на ХОЗЛ, які тривало курили та у курців без ХОЗЛ порівняно зі здоровими особами, які ніколи не курили [90]. Kaner з колегами визначили, що рівень ТФР- $\beta_1$  був підвищений в бронхоальвеолярній лаважній рідині у хворих на ХОЗЛ та практично здорових, які курили, порівняно зі здоровими особами, які ніколи не курили [101]. Визначення рівня ТФР- $\beta_1$  в біоптатах бронхів та у бронхоальвеолярній лаважній рідині є інформативними методами, але інвазивними та складними для хворого. Простішим і доступнішим є визначення рівня ТФР- $\beta_1$  в сироватці крові. Так Мак та колеги визначили, що у хворих на ХОЗЛ рівень ТФР- $\beta_1$  в плазмі крові значно вищий порівняно зі здоровими особами, мав негативний зв'язок з рівнем ОФВ<sub>1</sub> та форсованої життєвої ємності легень [112].

Для хворих на ХОЗЛ асоціація з поліморфним маркером С (-509) Т гена ТФР- $\beta_1$  поряд з іншими поліморфними маркерами цього гена (rs2241712, Т (869) С, rs6957) здійснюється через сприйнятливості до дії сигаретного диму. Для хворих на ХОЗЛ характерно підвищення ТФР- $\beta_1$  в сироватці, в той час як

тканинної рівень ТФР- $\beta_1$  зменшується у пацієнтів з ХОЗЛ, ніж у курців, що не мають порушень вентиляційної функції легень і некурящих [141].

Активно вивчається роль різних ізоформ та рецепторів ТФР- $\beta_1$ , а також значення ТФР- $\beta_1$  для ремоделювання дихальних шляхів при ХОЗЛ. Відомо, що ТФР- $\beta_1$  впливає на продукцію слизу келихоподібними клітинами бронхів. Утворення слизу в бронхах зростає при участі факторів росту – ТФР- $\beta_1$  та VEGF. Є дані, що експресія ТФР- $\beta_1$  при ХОЗЛ зменшує гіперсекрецію слизу, оскільки він пригнічує виробництво муцинів келихоподібними клітинами [24, 34, 49].

Отже ХОЗЛ є складним і гетерогенним захворюванням, саме тому необхідно максимально персоналізувати підхід до лікування хворого. Складність і неоднорідність пояснює і обґрунтовує необхідність персоналізації діагностики та лікування хворих на ХОЗЛ [44, 66, 75, 89].

ХОЗЛ є третьою провідною причиною смерті в усьому світі, і в даний час не існує стратегії лікування цієї хвороби. Багато факторів сприяють схильності до ХОЗЛ, прогресуванню та загостреннях. До них відносяться куріння сигарет, екологічні та професійні забруднювачі, респіраторні інфекції та супутні захворювання [7, 10, 17, 30]. Оскільки клінічні фенотипи ХОЗЛ є змінними, що ускладнює розробку індивідуальних програм лікування для пацієнтів з цим складним хронічним захворюванням. У літературі показані потенційні геномні та епігеномні біомаркери для ХОЗЛ, які можуть бути використані для персоналізації лікування, проте це занадто складно з економічної та фармакоеконічної точки зору для хворого [37, 39, 45]. Отже необхідний пошук неінвазивних біомаркерів, які були доступні у визначенні і інформативними для підбору програм лікування. Рівні запропонованих біомаркерів можуть бути включені до діагностики системного запалення, фіброзування та моніторингу ефективності лікування.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1. Дизайн дисертаційного дослідження

Дисертаційне дослідження було виконано упродовж 2014–2017 років і проходило у два етапи.



Рис. 2.1. Дизайн дисертаційного дослідження.

На першому етапі дисертаційної роботи проводилося проспективне дослідження щодо визначення виразності системного запалення у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу.

На другому етапі дисертаційної роботи проводилось вивчення рівня маркера системного запалення САА та рівня фіброзу ТФР- $\beta_1$  у хворих на ХОЗЛ у залежності від фази патологічного процесу вивчалась динаміка показників на тлі базисної терапії.

У дослідження були включені амбулаторні пацієнти з підтвердженим діагнозом «ХОЗЛ». Обстеження та спостереження хворих проводилися на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини 1 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», яка розташована на базі Комунального закладу «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради» м. Дніпро.

## 2.2. Загальна характеристика хворих та груп обстежених

Розрахунок обсягу вибірки проводився за формулою У. Кохрена (1976 р.) для відносних величин [1, 5, 14, 21]:

$$n = \frac{N \times t^2 \times p \times q}{N \times \Delta^2 + t^2 \times p \times q}, \text{ де}$$

$n$  – необхідна кількість спостережень;

$t$  – довірчий коефіцієнт, гарантуючий, що помилка, яка допускається, не буде більше  $\Delta$  для ймовірності безпомилкового прогнозу  $p=0,95$  при  $t=1,96$ ;

$\Delta$  – максимальна помилка спостереження;

$p$  – відносний показник, що вивчається;  $q$  – альтернативна величина, зворотна до  $p$ ;

$N$  – розмір генеральної сукупності.

За даними Департаменту охорони здоров'я Дніпропетровської облдержадміністрації, обласного інформаційно-аналітичного центру

медичної статистики розповсюдженість ХОЗЛ у м. Дніпропетровську у 2014 році складала 107,2 на 10 тисяч дорослого населення, а кількість наявного населення міста на 1.01.2015 р. – 992 179 особи [13, 21]. Отже, розмір генеральної сукупності хворих на ХОЗЛ м. Дніпропетровська на 1.01.2015 р. склав  $N=10\ 636$  осіб.

Враховуючи те, що превалювання факторів фіброзу та запалення у хворих на ХОЗЛ є основним чинником, що впливають на вирішення поставленого наукового завдання, у якості  $p$  – основного відносного показника, що вивчається, була використана частота перібронхіального фіброзу, яка за даними дослідження біоптатів бронхіальної тканини виявляється у 88 % випадків.

Використовуючи це, значення змінних складає:

$$p = 88 \%;$$

$$q = 100 \% - 88 \% = 12 \%;$$

$$t = 1,96 \text{ (при довірчій імовірності } p=0,95), \Delta=7 \%;$$

було проведено розрахунок необхідного мінімального розміру вибірки за формулою У. Кохрена (1976 р.) для відносних величин:

$$n = \frac{10\ 636 \times 1,96^2 \times 88 \times 12}{10\ 636 \times 7^2 + 1,96^2 \times 88 \times 12} = 84,5 \approx 85 \text{ (осіб)}.$$

Отже 85 осіб основної групи є достатньою вибіркою за обсягом дослідження.

Для досягнення сформульованої мети і розв'язання поставлених задач дисертаційного дослідження нами було проведене клінічне та інструментальне проспективне обстеження 99 амбулаторних хворих на ХОЗЛ II–IV стадії у стабільну фазу патологічного процесу.

Критеріями включення хворих до основної групи дослідження були:

- 1) чоловіки та жінки віком понад 40 років;
- 2) анамнестичні та клініко-функціональні ознаки верифікованого діагнозу ХОЗЛ;

3) співвідношення  $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 0,7$  після проби з бронходилататором;

4) стабільна фаза патологічного перебігу ХОЗЛ.

Критеріями виключення хворих із дослідження були:

1) відмова прийняти участь у дослідженні;  
 2) наявність бронхіальної астми або інших захворювань з бронхообструктивним синдромом;

3) наявність тяжкої клінічно значущої серцево-судинної патології в анамнезі та/або на момент обстеження, яка може призводити до підвищення як маркерів системного запалення, так і фіброзу [117, 118];

4) захворювання печінки (гепатити, цироз, тяжка печінкова недостатність) в анамнезі та/або на момент обстеження, оскільки для них характерне підвищення рівня маркеру ТФР- $\beta_1$  в сироватці крові [101];

5) підвищення рівнів печінкових ферментів більш ніж в 2,5 рази, так як високий рівень печінкових ферментів свідчить про наявність захворювань печінки, які можуть призвести до підвищення рівня ТФР- $\beta_1$  [120];

6) захворювання нирок, які можуть призводити до підвищення рівня САА та СРП [168];

7) наявність онкологічних захворювань в анамнезі та/або на момент обстеження, які можуть призводити до підвищення рівня САА [92];

8) зловживання алкоголем та/або наркотичними препаратами.

На етапі скринінгу 14 хворих, які були направлені до пульмонолога з проявами бронхообструкції, були виключені з дослідження у зв'язку з наявністю критеріїв виключення. Так, у 7 (6,4 %) обстежених хворих була виявлена тяжка клінічно значуща серцево-судинна патологія, у 1 (0,9 %) хворого – подагричний артрит, у 2 (1,8 %) хворих – гепатит В, у 3 (2,7 %) хворих – туберкульоз легень в анамнезі та 1 (6,4%) хворого було діагностовано рак легень.

Для досягнення сформульованої мети і розв'язання поставлених задач дисертаційного дослідження нами було проведене клінічне та

інструментальне обстеження 85 осіб, які склали основну групу, та 10 практично здорових осіб, які склали контрольну групу.

Верифікація та формулювання діагнозу ХОЗЛ проводились на підставі клінічного обстеження хворих та визначення ступеня вентиляційних порушень згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року [8] та міжнародними рекомендаціями [8].

Усі хворі отримували терапію відповідно до клінічної групи захворювання згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 року [8].

Характеристика груп обстежених наведена у таблиці 2.1.

*Таблиця 2.1*

**Демографічні показники осіб, які увійшли до груп обстежених**

Показники	Групи обстежених		р
	основна	контрольна	
Загальна кількість обстежених, абс. (%)	85 (85,2)	10 (14,8)	-
Вік, роки	63,3 ± 0,8	61,2 ± 1,7	0,456
Стать:			
- чоловіки, абс. (%)	74 (87,1)	8 (80,0)	0,552
- жінки, абс. (%)	11 (12,9)	2 (20,0)	

Як показав аналіз, середній вік осіб у групах обстежених був ідентичним. В обох групах переважали чоловіки. Контрольна та основна групи були порівняні за статтю.

Усі хворі основної групи у залежності від рівня  $ОФВ_1$  після проби з бронхолітиком ( $ОФВ_{1\text{пост}}$ ) були розподілені на дві підгрупи. Підгрупу 1 склали 37 хворих з нетяжким перебігом ХОЗЛ ( $ОФВ_{1\text{пост}} > 50\%$  належної величини), що відносились до клінічних груп А і В (при переважній більшості осіб з клінічною групою В); підгрупу 2 склали 48 хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ ( $ОФВ_1 \leq 50\%$  належної величини), що відносились до



клінічних груп С і D (при переважній більшості осіб з клінічною групою D), (табл. 2.2).

Підгрупа 1 та 2 були порівняні за віком і статтю. Слід зазначити, що хворі з тяжким перебігом ХОЗЛ мали вищий показник тривалості захворювання ніж хворі з нетяжким перебігом (див. табл. 2.2).

Таблиця 2.2

**Характеристика підгруп основної групи обстежених хворих**

Показники	Підгрупи основної групи		p
	1 (n = 37)	2 (n = 48)	
Вік, роки	62,9 ± 1,3	64,2 ± 2,1	0,637
Стать, абс. (%):			0,718
- чоловіки	31 (84,1)	43 (89,6)	
- жінки	6 (15,9)	5 (10,4)	
ОФВ <sub>1</sub> , % належн.:			
- до проби	63,8 ± 1,6	39,1 ± 1,1	0,000
- після проби	67,2 ± 1,8	43,2 ± 1,4	0,000
Тривалість захворювання (роки)	8,0 ± 4,7	11,5 ± 6,6	0,023

У всіх хворих був визначений рівень симптомів. Виразність симптомів у серед хворих основної групи не відрізнялася від цього показника у хворих з нетяжким (ОФВ<sub>1</sub> ≥ 50 % належного) перебігом ХОЗЛ за усіма використаними опитувальниками. Найвищий рівень симптомів визначався у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ (ОФВ<sub>1</sub> ≤ 50 % належного).

Аналіз виразності симптомів ХОЗЛ показав, що хворі обох підгруп при первинному обстеженні були порівняні за виразністю задишки за шкалою mMRC, але відрізнялися виразністю симптомів за опитувальниками САТ та ССQ (домен «симптоми»). Це може бути обумовлено тим, що опитувальники

CAT та CCQ оцінюють більше симптомів ХОЗЛ, на відміну від шкали mMRC, яка оцінює лише виразність задишки.

Таблиця 3.4

**Виразність симптомів у обстежених хворих на ХОЗЛ**

Показники	Основна група (n = 85)	Підгрупи хворих		p
		1 (n = 37)	2 (n = 48)	
mMRC, бали	1,0 [1,0–2,0]	1,0 [1,0–1,0]	1,8 [1,0–3,0]	$p_{0-1} = 0,677$ $p_{0-2} = 0,449$ $p_{1-2} = 0,103$
Виразність кашлю, бали	1,0 [1,0–2,0]	1,0 [1,0–1,0]	1,0 [1,0–2,0]	$p_{0-1} = 0,528$ $p_{0-2} = 0,970$ $p_{1-2} = 0,996$
Кількість мокротиння, бали	1,0 [1,0–2,0]	1,0 [1,0–1,0]	1,0 [1,0–2,0]	$p_{0-1} = 0,557$ $p_{0-2} = 0,393$ $p_{1-2} = 0,137$
CAT, бали	17,0 [11,0–21,0]	11,0 [9,0–16,0]	19,0 [14,5–22,5]	$p_{0-1} = 0,674$ $p_{0-2} = 0,031$ $p_{1-2} = 0,000$
CCQ домен «симптом»	3,0 [1,7–2,5]	2,0 [1,5–3,2]	3,0 [2,3–3,8]	$p_{0-1} = 0,805$ $p_{0-2} = 0,249$ $p_{1-2} = 0,017$
SGRQ домен «симптом»	52,6 [38,1–70,7]	57,8 [37,1–72,1]	57,8 [37,1–72,1]	$p_{0-1} = 0,601$ $p_{0-2} = 0,679$ $p_{1-2} = 0,389$

Щодо даних анамнезу, то у підгрупі з тяжким перебігом ХОЗЛ, очікувано, кількість загострень була вищою, порівняно з хворими з

нетяжким перебігом ХОЗЛ ( $p=0,009$ ) (табл. 2.3).

Оскільки всі хворі включені до дослідження мали тваллий стаж куріння, то за показником тютюнового навантаження за індексом пачка/рік хворі основної групи та виділених підгруп хворих не відрізнялись між собою (див. табл. 2.3.).

Таблиця 2.3

**Дані анамнезу обстежених хворих на ХОЗЛ**

Показники	Основна група n = 85	Підгрупи хворих		Розбіжності між підгрупами p
		1 (n = 37)	2 (n = 48)	
Кількість загострень за минулий рік, Me [25–75]	2 [1–2]	1 [1–2]	2 [2–3]	$p_{0-1} = 0,987$ $p_{0-2} = 0,271$ $p_{1-2} = 0,009$
Індекс пачка/рік	$36,5 \pm 3,2$	$36,6 \pm 3,1$	$31,7 \pm 2,5$	$p_{0-1} = 0,987$ $p_{0-2} = 0,271$ $p_{1-2} = 0,595$

П р и м і т к и:

1. 1, 2 – відповідні підгрупи хворих;
2. 0 – основна група.

У оцінці стану хворого на ХОЗЛ важливим є показник толерантності до фізичного навантаження, так за даними дослідження хворі з тяжким перебігом ХОЗЛ ( $ОФВ_1 \leq 50\%$ ) характеризувалися коротшою дистанцією за результатом 6-ХТХ, порівняно з хворими з нетяжким ( $ОФВ_1 \leq 50\%$ ) перебігом (табл. 2.4).

Для оцінки ступеня порушення процесів газообміну при виконанні проби з фізичним навантаженням було проведено визначення рівня сатурації кисню у хворих на ХОЗЛ до проведення 6-ХТХ та після нього.

Таблиця 2.4

## Рівні показника 6-ХТХ у хворих на ХОЗЛ

Групи та підгрупи обстежених	Толерантність до фізичного навантаження за 6-ХТХ		р
	$M \pm m$	медіана	
основна (n = 85)	453,1 ± 22,8	450,0	$p_{o-1} = 0,568$
- підгрупа 1 (n = 37)	494,3 ± 15,8	450,0	$p_{o-2} = 0,334$
- підгрупа 2 (n = 48)	418,9 ± 12,1	400,0	$p_{1-2} = 0,001$

П р и м і т к и:

1. 1, 2 – відповідні підгрупи хворих;

2. о – основна група.

Рівень  $SpO_2$  у хворих на ХОЗЛ був досить високим як до проведення тесту, так і після нього (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

## Рівні сатурації кисню у хворих на ХОЗЛ до та після проведення 6-ХТХ

Показники	Основна група n = 85	Підгрупи хворих		р
		підгрупа 1 (n = 37)	підгрупа 2 (n = 48)	
Сатурація кисню до 6-ХТХ	97,2 ± 2,5	95,9 ± 1,6	95,1 ± 2,4	$p_{o-1} = 0,439$ $p_{o-2} = 0,335$ $p_{1-2} = 0,170$
Сатурація кисню після 6-ХТХ	97,5 ± 2,1	95,7 ± 2,1	94,7 ± 2,3	$p_{o-1} = 0,463$ $p_{o-2} = 0,344$ $p_{1-2} = 0,081$

П р и м і т к и:

1. 1, 2 – відповідні підгрупи хворих;

2. о – основна група.

На етапі скринінгу хворих на ХОЗЛ (на візиті 1) нами була проведена корекція медикаментозного лікування згідно зі ступенем вентиляційних порушень захворювання та тяжкістю перебігу хвороби. Так, 37 хворих основної групи (12 хворих підгрупи 1 та 25 хворих підгрупи 2), які спостерігались у динаміці, увійшли до підгрупи D та були обстежені двічі: на етапі включення (візит 1) та через 3 місяці (згідно із стадією захворювання) медикаментозного лікування (візит 2).

Середній вік та гендерний розподіл хворих, що увійшли до підгрупи D, були аналогічними відповідним показникам основної групи ( $p = 0,524$ ,  $p = 0,235$  відповідно), що дозволяє екстраполювати отримані дані на усю вибірку хворих та враховувати їх при формулюванні висновків дисертаційного дослідження (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

**Характеристика хворих підгрупи D у порівнянні з основною та контрольною групами**

Показники	Групи обстежених			р
	основна (n = 85)	підгрупа D (n = 37)	контроль ь (n = 10)	
Вік, роки	63,3 ± 0,8	63,4 ± 1,1	61,2 ± 1,7	$p_{D-o} = 0,456$ $p_{D-k} = 0,743$
Стать:				
- чол, абс. (%)	74 (87,1)	34 (91,8)	8 (80,0)	$p_{D-o} = 0,563$ $p_{D-k} = 0,438$
- жін, абс. (%)	11 (12,9)	3 (8,1)	2 (20,0)	
ОФВ <sub>1</sub> , % належн.:	48,2 [38,5–58,7]	47,1 [37,3–55,8]		$p_{D-o} = 0,879$
- до проби	51,2	51,6	-	
- після проби	[43,5–65,5]	[41,7–61,4]		

У залежності від прийому базисної терапії хворі підгрупи D були розподілені на дві підгрупи: підгрупу 1D склали 23 хворих (чоловіків – 21 (91,3 %), жінок – 2 (8,7 %), середній вік становив  $63,2 \pm 1,1$  року, які тривало приймали базисну терапію (14 (60,8 %) хворих з III та 4 (17,4 %) хворих з II ступенем вентиляційних порушень приймали комбінацію інгаляційного кортикостероїду (ІГКС) з бета-2 агоністом тривалої дії (БАТД) (сальметерол/флютиказон 50/250 мкг по одній інгаляційній дозі двічі на день), 3 (13 %) хворих з II ступенем вентиляційних порушень приймали холінолітик тривалої дії (тіотропію бромід у дозі 18 мкг один раз на добу), 2 (8,8 %) хворих з II ступенем вентиляційних порушень приймав БАТД (формотеролу фумарат 12 мкг по одній інгаляційній дозі 2 рази на добу); підгрупу 2D – 14 хворих (чоловіків було 12 (85,7 %), жінок – 2 (14,3 %) ( $p = 0,863$  порівняно з хворими підгрупи 1) середній вік становив  $64,2 \pm 1,8$  роки ( $p = 0,734$  порівняно з хворими підгрупи 1), які отримували лише бета агоніст короткої дії (сальбутамол 100 мкг по дві інгаляційні дози за потребою).

### **2.3. Методи досліджень**

Загальноклінічні методи включали: аналіз скарг хворих, аналіз анамнестичних та фізикальних даних хворих; аналіз результатів загальноклінічних досліджень (загальні аналізи крові, сечі, мокротиння); аналіз результатів інструментальних методів дослідження.

#### **2.3.1. Загальноклінічні методи досліджень**

При вивченні скарг хворого на момент обстеження обов'язково фіксувались наступні параметри: рівень температури тіла ( $^{\circ}\text{C}$ ); наявність, ступінь виразності та умови виникнення задишки й кашлю; наявність, кількість та характер мокротиння. Виразність кашлю та кількість мокротиння оцінювались за В. М. Савченком [16]: виразність кашлю – за 5-бальною шкалою (0 балів – кашель відсутній; 1 бал – кашель рідкий, не

привертає уваги; 2 бали – кашель частий, але не знижує активності; 3 бали – кашель частий, знижує активність; 4 бали – кашель привертає увагу протягом більшої частини дня); кількість мокротиння – також за 5-бальною шкалою (0 – мокротиння відсутнє; 1 – незначна кількість; 2 – помірна кількість; 3 – велика кількість; 4 – дуже велика кількість мокротиння).

Оцінку виразності задишки проводили за модифікованою шкалою задишки Медичної дослідницької ради (*англ.* – The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC)) [148]. Шкала mMRC є найпростішим інструментом, що оцінює мінімальне фізичне навантаження, котре викликає задишку (табл. 2.8).

Таблиця 2.8

### Шкала задишки mMRC (*цит.* за [8])

Бали	Опис
0	Задишка виникає лише при дуже інтенсивному навантаженні
1	Задишка виникає при швидкому підйомі на поверх або при ходьбі вгору
2	Задишка примушує мене ходити повільніше, ніж ходять люди мого віку, або з'являється необхідність зупинки при ходьбі в звичайному темпі по рівній місцевості
3	Задишка примушує робити зупинки при ходьбі на відстань близько 100 м або через декілька хвилин ходьби по рівній місцевості
4	Задишка робить неможливим вихід за межі свого будинку або з'являється при одяганні і роздяганні


Оцінку виразності симптомів ХОЗЛ у цілому – за Тестом оцінки ХОЗЛ (*англ.* – COPD Assessment Test (CAT)) CAT також додатково оцінює ряд симптомів і більш широко показує ефекти ХОЗЛ на повсякденне життя пацієнта, ніж mMRC. CAT (крім задишки) оцінює ще 7 показників – кашель, мокроту, відчуття стиснення в грудній клітині, активність удома, впевненість при виході з дому, сон, енергію. Крім того, CAT може бути більш чутливим

до впливу супутніх захворювань, як і mMRC, наприклад, ортопное, що пов'язане з серцевою недостатністю, також може впливати й на сон [31, 98, 54, 69]. У одному з останніх метааналізів (2015) встановлено: САТ може використовуватися як додатковий інструмент для прогнозування загострення ХОЗЛ, погіршення стану здоров'я, депресії та смертності [70] (рис. 2.1).

Як проходить Ваше хронічне обструктивне захворювання легені (ХОЗЛ)? Пройдіть тест оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test (CAT))

Ця анкета допоможе Вам та Вашому лікарю визначити вплив ХОЗЛ на Ваше благополуччя й щоденне життя. Ваші відповіді та загальна кількість балів можуть бути використані Вами або Вашим лікарем для того, щоб вдосконалити терапію ХОЗЛ та забезпечити найбільшу користь від лікування.

Приклад:

Я дуже щасливий(-а)  Мені дуже сумно

БАЛИ

Я взагалі не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я кашляю постійно
У мене в грудях зовсім немає харкотиння (слизу)	0	1	2	3	4	5	Мої груди повністю заповнені харкотинням (слизом)
Мені зовсім не тисне в грудях	0	1	2	3	4	5	Мені дуже сильно тисне в грудях
Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я не відчуваю задишки	0	1	2	3	4	5	Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я відчуваю дуже сильну задишку
Я займаюся будь-якими домашніми справами без обмежень	0	1	2	3	4	5	Я займаюся домашніми справами з великими обмеженнями
Виходячи з дому, я почуваюся впевнено, незважаючи на захворювання легені	0	1	2	3	4	5	Виходячи з дому, я почуваюся невпевнено через захворювання легені
Я міцно сплю	0	1	2	3	4	5	Я погано сплю через захворювання легені
У мене багато енергії	0	1	2	3	4	5	У мене зовсім немає енергії

Загальний рахунок Тесту з оцінки ХОЗЛ визначається як сума балів відповідей на кожне з восьми запитань.

Рис. 2.1. Тест з оцінки ХОЗЛ (цит. за [8, 152])



Також рівень симптомів оцінювали за клінічним опитувальником із ХОЗЛ (англ. Clinical COPD Questionare (CCQ)), котрий запропонував нідерландський професор Thys van der Molen у 2003 році [167] (рис. 2.2).

<div style="text-align: right;">Номер пацієнта: _____ Дата: _____</div> <p style="text-align: center;"><b>КЛИНИЧЕСКИЙ ОПРОСНИК ПО ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ</b></p> <p style="text-align: center;">Пожалуйста, обведите кружочком цифру, соответствующую ответу, который наилучшим образом описывает Ваше физическое и эмоциональное самочувствие за последние 7 дней. (Отметьте только один ответ для каждого вопроса.)</p>							
В среднем, как часто за последние 7 дней Вы испытывали:	совсем не испытывал(-а)	редко	время от времени	иногда	часто	очень часто	почти постоянно
1. Одышку, находясь в состоянии покоя?	0	1	2	3	4	5	6
2. Одышку при физической нагрузке?	0	1	2	3	4	5	6
3. Беспокойство, что Вы можете простудиться или что у Вас станет хуже с дыханием?	0	1	2	3	4	5	6
4. Подавленное настроение из-за проблем с дыханием?	0	1	2	3	4	5	6
В целом, как часто за последние 7 дней:							
5. Вы кашляли?	0	1	2	3	4	5	6
6. У Вас выделялись мокрота?	0	1	2	3	4	5	6
В среднем, за последние 7 дней насколько Вы были ограничены в следующих видах деятельности из-за проблем с дыханием:	совсем не ограничен(-а)	совсем немного ограничен(-а)	немного ограничен(-а)	умеренно ограничен(-а)	очень ограничен(-а)	крайне ограничен(-а)	совершенно ограничен(-а) или не был(-а) способен(-а) это делать
7. Тяжелые физические нагрузки (например, подниматься по лестнице, спешить, заниматься спортом)?	0	1	2	3	4	5	6
8. Умеренные физические нагрузки (например, ходить, выполнять работу по дому, переносить вещи)?	0	1	2	3	4	5	6
9. Повседневные занятия дома (например, одеваться, умываться)?	0	1	2	3	4	5	6
10. Общение с людьми (например, беседа, пребывание с детьми, посещение друзей/родственников)?	0	1	2	3	4	5	6

© Авторские права на опросник CCQ защищены. Опросник не может быть изменен, продан (в печатанном или электронном виде), переведен или адаптирован для других целей без разрешения T. van der Molen, Dept. Of General Practice, University of Groningen, Antonius Deusinglaan 1, 9713 AV Groningen, The Netherlands.

Рис. 2.2. Анкета CCQ (цит. за [50])

Він фокусується не тільки на симптомах, що пов'язані із патологією дихальної системи, а й надає інформацію про психосоціальний та функціональний стан хворого. Цим самим він схожий на респіраторний опитувальник SGRQ, але простіший в обчисленні і зрозуміліший для хворого [56]. У роботі Tsiligianni та колег (2012) засвідчено: ССQ краще показує стан хворого, ніж САТ, уточнює більше деталей, котрі пов'язані з проблемами дихальної системи, важливіших, ніж сон та енергія. У роботі аналізували лише ССQ (домен «симптоми») (див. рис. 2.2).

Визначення якості життя (ЯЖ). Оцінку показника ЯЖ хворих на ХОЗЛ проводили за допомогою спеціалізованого та специфічного респіраторного опитувальника SGRQ, який складається із 76 запитань, згрупованих у 3 шкали: «симптоми», що характеризує суб'єктивну оцінку стану, обумовленого ступенем виразності ХОЗЛ, «активність», що відображає суб'єктивну оцінку ступеня обмеженості фізичної активності внаслідок ХОЗЛ, «вплив», що відповідає суб'єктивній оцінці ступеня психологічних проблем, обумовлених ХОЗЛ, «сумарна оцінка» – сумарний вплив хвороби на стан здоров'я, де 0 – найкращий стан, 100 найгірший. опитувальником Госпіталю Святого Георгія (St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)) домен «симптоми». SGRQ у повсякденній практиці (особливо в первинній ланці) застосовують через складність в обчисленні та велику кількість питань нечасто. [97]. Thomas Ringbaeka та колеги підтверджували, що опитувальники САТ і ССQ є простішими та зрозумілішими для хворого й можуть замінити SGRQ у повсякденній практиці [56].

Аналіз анамнезу хвороби включав: тривалість ХОЗЛ, лікування до включення хворого у дослідження, кількість загострень за минулий рік, статус тютюнопаління та його тривалість з визначенням індексу «пачка/рік»).

Аналіз анамнезу життя включав оцінку соціально-демографічних показників, наявності супутньої патології.

Аналіз даних додаткових методів дослідження включав лабораторні (загальне та біохімічне дослідження крові), інструментальні (рентгенографія

та комп'ютерна томографія органів грудної клітки, електрокардіографія, ехокардіографія).

Визначення толерантності до фізичного навантаження. Толерантність до фізичного навантаження визначалась за тестом 6-хвилинної ходьби (6-ХТХ), який дозволяє об'єктивно оцінити рівень щоденної активності хворих, оскільки передбачає використання навантаження під час ходьби на субмаксимальному рівні з оцінкою навантаження тієї сили, яку зазвичай дозволяє собі хворий у повсякденному житті. При проведенні тесту хворі повинні були пройти максимально можливу дистанцію за 6 хвилин, після чого реєструвалась пройдена відстань. 6-ХТХ проводився у ранкові години. Використовувався коридор довжиною 25 м з непомітними для пацієнта розмітками через кожні 3 м дистанції.

### **2.3.2. Спеціальні методи досліджень**

Визначення наявності і виразності вентиляційних порушень. Вентиляційна функція легень оцінювалась за допомогою комп'ютерної спірометрії з вимірюванням петлі «потік-об'єм» на комп'ютерному спіроаналізаторі «MasterBody/Diff» («Erich Jaeger», Німеччина). Вивчались наступні показники: форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) до та після проби з бронхолітиком, співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ.

Усі показники визначались у абсолютних числах та у відсотках до належних величин, які залежать від статі, віку та зросту хворого. Дослідження проводились вранці натще. Перед дослідженням пацієнту рекомендувалося перебувати у спокійному стані протягом 30 хвилин, а також припинити прийом бронхолітиків короткої дії не пізніше як за 4 години до початку дослідження. Для визначення зворотності бронхіальної обструкції була проведена проба з  $\beta_2$ -адреноміметиком короткої дії (сальбутамолу сульфат, 400 мкг, через спейсер) після визначення вихідного рівня показників вентиляційної функції легень. Пробу оцінювали через 15 хвилин після вдиху

препарату. Аналіз отриманих результатів проводився згідно з національними та міжнародними стандартами [8, 81, 142].

Оцінка насиченості крові киснем. Насиченість крові киснем визначалася за допомогою неінвазивного метода – пульсоксиметрії, що визначає сатурацію кисню ( $SpO_2$ ), тобто насиченість гемоглобіну киснем. Суть методу полягає у тому, що світло, яке випромінюється світлодіодами пульсоксиметра, проходячи через кров і тканини, вловлюється світлочутливим елементом, розташованим на протилежній стороні датчика. Ступінь поглинання світлових хвиль залежить від ступеня насиченості гемоглобіну крові киснем.  $SpO_2$  розраховується як відношення кількості оксигемоглобіну до загальної кількості гемоглобіну, виражене у відсотках (у нормі – 95–100 %) і корелює з парціальним тиском кисню в крові.

Визначення рівня  $SpO_2$  нами проводилося усім хворим на ХОЗЛ на кожному візиті за допомогою пульсоксиметра «MasimoSET» (модель Rad-8, обладнана датчиком «LNOP adult» США) до та після фізичного навантаження.

### **2.3.3. Лабораторні методи досліджень**

Забір крові проводили вранці натще у пробірку для збору зразків. Для дослідження використовували сироватку крові, яку отримували шляхом центрифугування 2 мл венозної крові обстежуваного пацієнта. Зразок заморожувався при температурі не вище ніж  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Термін зберігання зразків не перевищував 6 місяців від дати забору крові. До лабораторії зразок доставлявся упродовж 1 години без зміни температурного режиму.

Для оцінки виразності системного запалення визначався сироватковий рівень С-РП імунотурбодиметричним методом з використанням набору реагентів «ErbaLachema-CRP» («ErbaLachema», Чехія) на автоматичному аналізаторі «Cobas E411» («RocheDiagnostics GmbH», Німеччина). В основі методу лежить визначення аналізатором імунних комплексів, які утворюються при взаємодії С-РП зі специфічними антитілами шляхом

реакції преципітації. Забір крові проводили вранці натще у пробірку для збору зразків.

Рівень САА у сироватці крові визначався за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу з використанням реактивів «Hycult Biotech» (Нідерланди) відповідно до протоколу виробника. Набір призначений для кількісного визначення людського сироваткового білка амілоїду А (SAA-1) в зразках сироватки, плазми, сечі методом імуоферментного аналізу. Діапазон вимірювання: 3.1-200 нг/мл. Чутливість: 3.1 нг/мл. Даний метод SAA ELISA може бути використаний для кількісного визначення SAA-1, основної ізоформи SAA в плазмі. Рівень SAA-1 в сироватці / плазмі здорових людей лежить в діапазоні 1-5 мкг/мл.

Сироватковий рівень профібротичного цитокіну ТФР- $\beta_1$  визначався методом імуоферментного аналізу за допомогою набору для кількісного визначення його рівня – «BMS249/4TEN», «Human TGF- $\beta_1$ » (Bender MedSystems GmbH, (Австрія)) відповідно до протоколу виробника. Набір призначений для кількісного визначення людського TGF- $\beta_1$  в зразках супернатантів клітинних культур, сироватки, плазми та інших біологічних рідин методом імуоферментного аналізу.

Для визначення функції печінки, у хворих, яким визначали сироватковий рівень ТФР- $\beta_1$ , проводили контроль рівнів аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспаратамінотрансферази (АсАТ).

#### **2.3.4. Статистичні методи**

Статистична обробка отриманих результатів досліджень. Для розрахунку обсягу вибірки, підтвердження репрезентативності вибіркової сукупності, опису та аналізу результатів дослідження використовувався біостатистичний метод [2, 4, 19].

Статистичну обробку результатів дослідження проводилась з використанням пакету програм EXCEL-2007 ®, STATISTICA 6.1. (Stat softine, серійний номер – №AGAK909E415822FA) [14]. Основні статистичні

характеристики включали: кількість спостережень ( $n$ ), середню арифметичну ( $M$ ), похибку середньої величини ( $m$ ), відносну величину ( $P$ ), похибку відносної величини ( $m_p$ ), рівень статистичної значущості ( $p$ ).

Після перевірки нормальності розподілу кількісних показників з використанням критерію Шапіро-Уїлка оцінювалась достовірність відмінностей середніх величин (для кількісних ознак з нормальним розподілом – за критерієм Ст'юдента ( $t$ ), для кількісних ознак з ненормальним розподілом – за критерієм Манна-Уїтні ( $U$ ) для непов'язаних вибірок та за критерієм Вілкоксона ( $W$ ) для пов'язаних вибірок). Для непов'язаних вибірок з якісними ознаками використовувався критерій відповідності  $\chi^2$  (Хі-квадрат) Пірсона, в тому числі із поправкою Йейтса при значеннях показника, близьких до 0 або 100.

Для аналізу взаємозв'язків між ознаками використовували кореляційний аналіз з розрахунком парних і парціальних (часткових) коефіцієнтів лінійної кореляції Пірсона ( $r$ ) для обчислення міри зв'язку між ознаками, заданими в кількісному вигляді з нормальним розподілом, і рангової кореляції Спірмена ( $\rho$ ) для обчислення міри зв'язку між ознаками, заданими в якісному вигляді та для кількісних ознак з асиметричним розподілом. Коефіцієнт кореляції у діапазоні  $0,7 \leq |r| < 1,0$  вказував на сильний кореляційний зв'язок;  $0,3 \leq |r| < 0,7$  – на зв'язок середньої сили;  $0,0 < |r| < 0,3$  – на слабкий кореляційний зв'язок. Різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при  $p < 0,05$ , тенденцію змін вказували у діапазоні  $0,05 < p < 0,10$ .

Використовувався метод ієрархічної (деревоподібної) кластеризації за стратегією кластеризації Варда з пошуком евклідової відстані. Коли була сформована гіпотеза стосовно оптимальної кількості кластерів (2 кластери), використовувався метод  $k$ -середніх як для звичайних, так і для стандартизованих первинних даних [107].

### РОЗДІЛ 3

## ВИЗНАЧЕННЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ ЗНАЧУЩОСТІ РІВНЯ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У СТАБІЛЬНУ ФАЗУ ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Не дивлячись на те, що існує досить багато маркерів запалення та постійно продовжується пошук «ідеального» маркера при ХОЗЛ, одним з доступних для визначення в клінічній практиці залишається С-РП. Він є хоча і неспецифічним, але дуже чутливим клініко-лабораторним індикатором запалення [30, 32]. Встановлено, що підвищення рівня С-РП у хворих на ХОЗЛ служить несприятливим прогностичним фактором прогресування бронхообструкції та розвитку дихальної недостатності [37].

Не зважаючи на численні дослідження рівня С-РП у хворих на ХОЗЛ, проте багато питань, щодо рівня цього маркера, залишаються невирішеними. Так, рівень цього показника досліджувався переважно у хворих на фоні та після загострення, значно менша кількість досліджень проводилась у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу. Є дослідження рівня С-РП у хворих на ХОЗЛ, які включали невелику кількість хворих, а саме до 50 осіб [43, 55, 57]. Одне з досліджень включало лише осіб чоловічої статі [55]. Ще одне дослідження, у якому визначали рівень С-РП у стабільних хворих, включало хворих з супутньою неконтрольованою артеріальною гіпертензією [56]. Багато досліджень присвячено визначенню взаємозв'язку С-РП з ступенем вентиляційних порушень, і лише деякі з них враховують кількість загострень за минулий рік, виразність симптомів ХОЗЛ за стандартизованими опитувальниками [37, 47].

В ряді досліджень рівень СРП у пацієнтів при стабільному ХОЗЛ був вищий порівняно зі здоровими і негативно корелював з функцією легень (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЄЛ), стадією за GOLD, толерантністю до фізичного навантаження [6, 8, 12].

Але є вчені, які отримали зворотні результати, так в 9 річному дослідженні, яке включало 1343 хворих не виявлено зв'язку між рівнем СРП та щорічним зниженням  $ОФВ_1$  [9]. У той же час у дослідженні з невеликою кількістю пацієнтів ( $n=50$ ) кореляційного зв'язку між рівнем СРП та ФЗД також не виявлено [10].

Показано що рівень СРП у хворих на ХОЗЛ знижується під впливом лікування інгаляційними глюкокортикостероїдами (ІГКС) [66, 113, 114]

### **3.1. Виразність системного запалення у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу у залежності від демографічних та антропометричних показників**

В цілому у хворих основної групи рівень С-РП був вищим, ніж у осіб контрольної групи і становив  $7,5 \pm 1,3$  мг/л та  $3,78 \pm 0,11$  мг/л відповідно ( $p = 0,011$  між хворими основної групи та осіб контрольної групи). Тобто, підвищений рівень С-РП у хворих визначається навіть у стабільну фазу патологічного процесу, що вказує на активацію системної запальної відповіді у стабільних хворих на ХОЗЛ.

Отримані дані показали, що рівень С-РП у хворих основної групи не був пов'язаний з віком хворих ( $r = -0,091$ ,  $p = 0,436$ ). Аналогічні дані також отримані Bridevaux зі співавторами [135]. Цей факт можна пояснити тим, що хворі на ХОЗЛ переважно старше 50 років та належать до одорідної вікової категорії.

Оскільки хворі на ХОЗЛ це переважно чоловіки старше 50 років, вважалось необхідним проаналізувати рівень С-РП у залежності від віку хворих. Для проведення аналізу хворі основної групи були розподілені на підгрупи за віком згідно з класифікацією ВООЗ, на середній (45–59 років), похилий (60–74 роки) та старечий (75 років і більше). Достовірної різниці між підгрупами визначено не було, отже, вік не впливає на рівень СРП у хворих на ХОЗЛ (табл. 3.1).



Таблиця 3.1

## Рівень С-РП у хворих в залежності від віку

Показник	Підгрупи хворих за віком, роки		
	45-59 (n=28)	60-74 (n=34)	≥ 75 (n=20)
С-РП мг/л, Me [25– 75%]	4,5 [3,6– 9,5]	5,2 [3,8– 6,8]	4,4 [3,3– 5,5]
p	$p_{50-60 - 60-70} = 0,280$ $p_{50-60 - \geq 70} = 0,212$ $p_{60-70 - \geq 70} = 0,236$		

За деякими даними наявність надлишкової ваги може призводити до розвитку системного запалення, адже жирова тканина є ендокринним органом, що депонує безліч прозапальних цитокінів (в т. ч. С-РП), гормонів і нейромедіаторів. [78]. Тож у хворих був визначений кореляційний зв'язок між рівнем С-РП та показником ІМТ. За даними нашого дослідження загалом серед хворих основної групи не було встановлено взаємозв'язку між рівнем С-РП та ІМТ хворих ( $r = -0,129$ ,  $p = 0,268$ ). Для більш детального аналізу хворі основної групи були розподілені на дві підгрупи за рівнем ІМТ: з нормальним рівнем (від  $18,5 \text{ кг/м}^2$  до  $25,0 \text{ кг/м}^2$ ) та підвищеним (ІМТ вище  $25 \text{ кг/м}^2$ ) (табл. 3.2). Оскільки, серед обстежених не було хворих з дефіцитом маси тіла, тобто з рівнем ІМТ нижче  $18,5 \text{ кг/м}^2$ , така підгрупа не була сформована.

За отриманими результатами аналізу 68 % хворих мали нормальну вагу тіла, а рівень С-РП хоча і був дещо вищим у хворих з надлишковою вагою, ніж у хворих з нормальною вагою, проте статистично не достовірно.

Щодо зв'язку зі статтю, рівень С-РП у чоловіків і жінок був ідентичним: у чоловіків він становив  $7,7 \pm 1,8 \text{ мг/л}$ , у жінок –  $5,5 \pm 1,4 \text{ мг/л}$

( $p = 0,586$ ), ймовірно причиною є те, що у дослідженні переважну більшість становили чоловіки.

Таблиця 3.2

**Рівень С-РП у хворих в залежності від рівня ІМТ**

Показник	Підгрупи хворих за ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	
	18,5 ≤ ІМТ < 25,0 (n = 58)	ІМТ ≥ 25 (n = 27)
С-РП мг/л, Ме [25-75%]	3,8 [3,2–4,5]	5,1 [3,9–6,9]
p	0,334	

Щодо залежності рівня С-РП від гендерного розподілу хворих раніше були отримані досить суперечливі дані. Так, дані не співпадають з даним дослідження Кору зі співавторами, які встановили, що рівень С-РП у жінок був нижчим, ніж у чоловіків [19]. Ще у одному дослідженні, показали протилежний результат – більш часте підвищення рівня С-РП у жінок ніж у чоловіків [29]. Отже це питання потребує подальшого дослідження.

Таким чином у хворих на ХОЗЛ, включених у дослідження, рівень С-РП не залежав від демографічних та антропометричних даних.

**3.2. Виразність системного запалення у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу у залежності від анамнестичних даних**

Важливими даними анамнезу, які можуть вплинути на виразність системного запалення у хворих на ХОЗЛ, є тривалість куріння, та кількість загострень за минулий рік [21, 38]. Тому рівень С-РП був проаналізований у залежності від інтенсивності тютюнового навантаження та кількості загострень за минулий рік.

Нами було показано, що рівень тютюнового навантаження за індексом пачка/рік не впливав на рівень С-РП у обстежених хворих на ХОЗЛ (рис. 3.1).

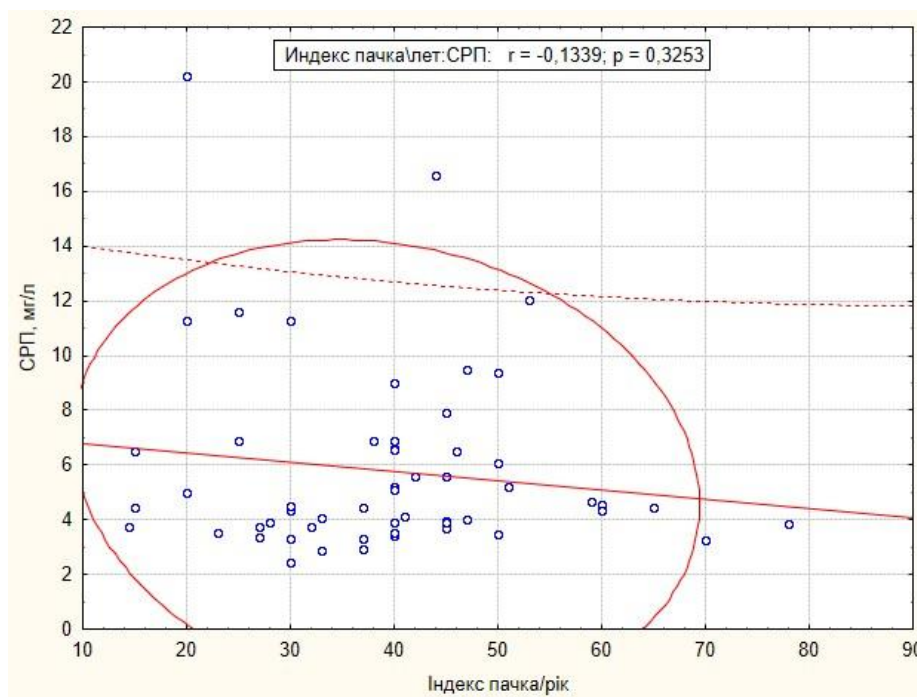


Рис. 3.1. Розсіювання значень С-РП у плазмі крові хворих на ХОЗЛ у залежності від індексу пачка/рік.

Відомо, що рівень С-РП значно підвищується у хворих на ХОЗЛ під час загострення та знижується у стабільну фазу патологічного процесу [32, 43,]. За даними попередніх досліджень хворі з частими загостреннями за минулий рік мають вищий рівень системного запалення порівняно з хворими, які мали менше загострень за минулий рік [8, 9, 34]. Рівень С-РП був проаналізований у залежності від кількості загострень за минулий рік, оскільки загострення призводить до дестабілізації стану хворого та активації запального процесу як в тканинах легень, так і на системному рівні та є важливою складовою оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ. Так, за даними нашого дослідження рівень С-РП у хворих на ХОЗЛ був пов'язаний прямим кореляційним зв'язком з кількістю загострень за минулий рік ( $p = 0,021$ ) (рис. 3.2).

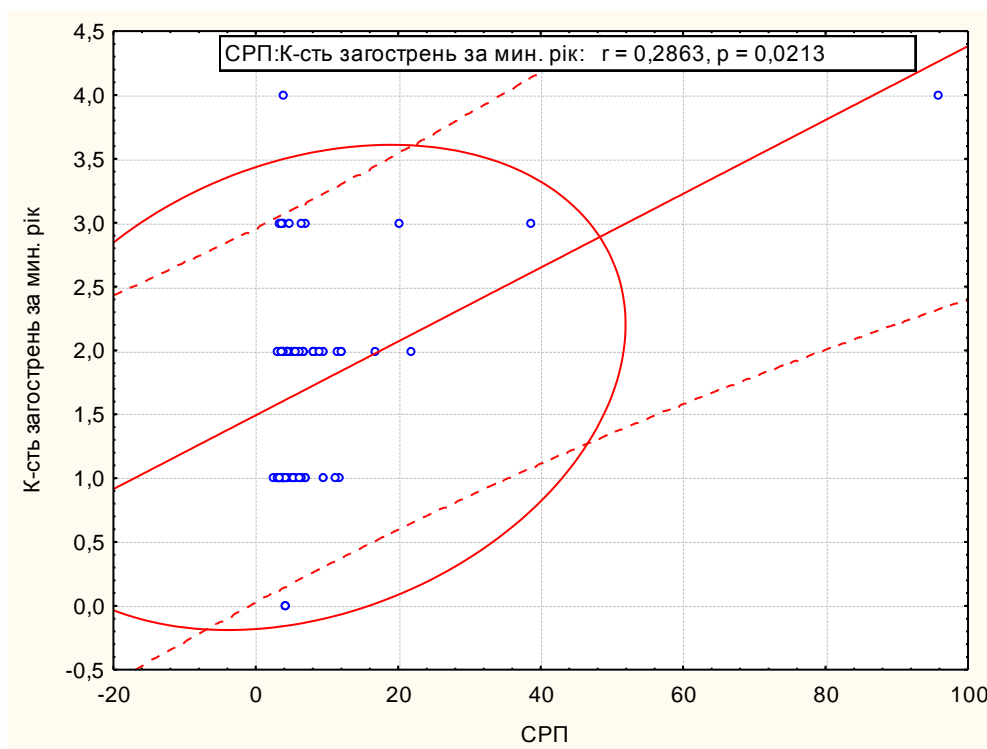


Рис. 3.2. Розсіювання значень С-РП у плазмі крові хворих на ХОЗЛ у залежності від кількості загострень за минулий рік.

З метою більш детального аналізу хворі були розділені за кількістю та виразністю загострень за минулий рік на хворих, які мали одне загострення (підгрупа А), або не мали загострень взагалі (підгрупа В), які мали два і більше загострень, що не потребували госпіталізації (підгрупа С), та хворих, які мали хоча б одне загострення, яке потребувало госпіталізації (табл 3.3).

Із вищезазначених даних видно, що хворі, які перенесли два і більше загострення за минулий рік мали вищий рівень С-РП, порівняно з хворими, які перенесли одне, або жодного загострення за минулий рік. Найвищий рівень С-РП мали хворі, які перенесли хоча б одне загострення, що потребувало госпіталізації.

При індивідуальному аналізі було встановлено, що у підгрупу хворих з 1 загостренням за минулий рік увійшло 6 хворих з рівнем С-РП  $6,3 \pm 0,1$  мг/л, які приймали лише бета-2 агоністи короткої дії за потребою. У 31

хворого з 0-1 загостренням за минулий рік рівень С-РП був ідентичним рівню показника у осіб контрольної групи і становив  $4,5 \pm 0,6$  мг/л.

Таблиця 3.3

**Рівень С-РП у хворих в залежності від кількості загострень за минулий рік**

Показник	Підгрупи хворих за кількістю та виразністю загострень		
	А (n = 37)	В (n = 39)	С (n = 9)
С-РП	4,1 [3,4– 5,1]	4,8 [3,7– 6,8]	11,3 [10,9– 16,6]
р	$p_{A-B} = 0,032$ $p_{A-C} = 0,000$ $p_{B-C} = 0,000$		

Слід зазначити, що ці хворі постійно приймали базисну терапію призначену лікарем пульмонлогом. Так, 23 хворих приймали комбінацію бета-2 агоністу тривалої дії та ІГКС, 8 хворих приймали холінолітик тривалої дії.

Серед хворих, які у анамнезі мали 2 і більше загострень та не потребували госпіталізації, теж були хворі як з підвищеними, так і з значеннями С-РП, які не відрізнялись від його рівня у здорових осіб. Так у 22 із 39 хворих рівень С-РП становив  $8,94 \pm 2,39$  мг/л. Із 22 хворих з підвищеним рівнем С-РП 15 не приймали призначеної терапії або порушували режим прийому препаратів, інші 7 хворих перенесли загострення менше ніж пів року тому. 17 хворих із підгрупи з частими загостреннями приймали терапію відповідно до Наказу МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року [8], не переносили загострень за останні пів року та мали рівень С-РП  $3,92 \pm 0,75$  мг/л. Отже на рівень С-РП у хворих на ХОЗЛ залежав не лише від кількості та тяжкості перенесених загострень за минулий рік, а й від часу, який пройшов від останнього загострення.

### **3.3. Виразність системного запалення у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу у залежності від клінічних проявів**

Визначення виразності симптомів за стандартизованими опитувальниками є важливою складовою інтегральної оцінки стану хворих на ХОЗЛ. Виразність симптомів місцевого запалення може вказувати на посилення процесів системного запалення.

Взаємозв'язок рівня С-РП з клінічними проявами було визначено у основній групі та підгрупах хворих з тяжким і нетяжким перебігом ХОЗЛ, адже у хворих з тяжким перебігом виразність симптомів може значно відрізнятися від виразності їх у хворих з нетяжким перебігом.

За результатами дослідження у на рівень С-РП у хворих основної підгрупи впливала виразність симптомів за опитувальниками САТ та ССQ домен «симптоми». З результатами опитувальника SGRQ домен «симптоми» спостерігалася лише тенденція до взаємозв'язку з рівнем С-РП. Серед хворих основної групи не спостерігалось залежності рівня С-РП від виразності задишки, кашлю та кількості мокротиння (табл. 3.4).

У хворих з нетяжким перебігом ХОЗЛ (підгрупа 2) спостерігалася тенденція до взаємозв'язку рівня С-РП лише з виразністю кашлю, результатами анкети САТ та результатами опитувальника ССQ домен «симптоми». Серед хворих цієї підгрупи не було виявлено взаємозв'язку між рівнем С-РП та виразністю задишки, кількістю мокротиння та результатами опитувальника SGRQ домен «симптоми» (див. табл. 3.4). Як вказувалося раніше хворі з нетяжким перебігом, очікувано, мали менш значну виразність симптомів та нижчий рівень С-РП, ніж хворі з тяжким перебігом [44].

У підгрупі з тяжким перебігом ХОЗЛ (підгрупа 1) за результатами кореляційного зв'язку, виразність симптомів за всіма опитувальниками, крім шкали mMRC, впливала на підвищення рівня С-РП.

Таблиця 3.4

**Взаємозв'язок рівня С-РП з виразністю симптомів у хворих на ХОЗЛ**

Показники	Основна група (n = 85)		Підгрупи хворих			
			1 (n = 37)		2 (n = 48)	
	r	p	r	p	r	p
mMRC, бали	0,039	0,723	0,142	0,423	0,123	0,396
Виразність кашлю, бали	0,005	0,961	0,297	0,09	0,404	0,014
Кількість мокротиння, бали	0,012	0,238	0,047	0,790	0,337	0,044
САТ, бали	0,256	0,031	0,302	0,082	0,386	0,019
CCQ домен «симптоми»	0,307	0,025	0,334	0,054	0,359	0,031
SGRQ домен «симптоми»	0,201	0,083	0,118	0,502	0,441	0,006

Отже, найсильніший кореляційний зв'язок був виявлений між балами опитувальника SGRQ домен «симптоми», який оцінює вплив хвороби на життя хворого.

За результатами дослідження висока виразність симптомів за результатами усіх анкет, крім mMRC, вказує на високий рівень С-РП лише при тяжкому перебігу ХОЗЛ. У хворих з нетяжким перебігом ХОЗЛ такої закономірності не спостерігалось.

Таким чином рівень С-РП у плазмі крові може відображати, виразність запалення у дихальних шляхах хворих на ХОЗЛ, який найчастіше проявляється кашлем з мокротинням та не відображає виразності процесів фіброзування, які клінічно найчастіше проявляються задишкою.

За результатами дисертаційного дослідження рівень С-РП серед хворих основної групи був пов'язаний зворотнім кореляційним зв'язком середньої сили з результатами 6-ХТХ ( $r = -0,383$ ,  $p = 0,030$ ). Слід зазначити, що також був встановлений зворотній зв'язок між цими показниками у хворих підгрупи з тяжким перебігом ХОЗЛ ( $r = -0,272$ ,  $p = 0,041$ ). Дані кореляційного аналізу вказують на вплив виразності системного запалення на толерантність до фізичного навантаження.

Щодо рівня сатурації кисню у обстежених хворих на ХОЗЛ, то було встановлено, що рівень С-РП був пов'язаний слабким, але достовірним зв'язком з рівнем сатурації лише після фізичного навантаження ( $r = -0,279$ ,  $p = 0,043$ ). На це могло вплинути те, що рівень сатурації кисню після фізичного навантаження дещо знизився, а до навантаження показники сатурації були більш високими та однорідними серед хворих основної групи.

#### **3.4. Виразність системного запалення у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу у залежності від тяжкості перебігу хвороби**

У хворих з нетяжким перебігом рівень С-РП не відрізнявся від показника у осіб контрольної групи. У підгрупі хворих з тяжким перебігом хвороби рівень С-РП був вищим порівняно з показником у хворих з нетяжким перебігом ХОЗЛ та осіб контрольної групи (табл. 3.5).

За результатами кореляційного аналізу (за критерієм кореляції Спірмена) зв'язку між рівнем С-РП та рівнем  $ОФВ_1$  у хворих основної групи встановлено не було (рис.3.2). Втім у підгрупі з тяжким перебігом ХОЗЛ був виявлений зворотній зв'язок між рівнем  $ОФВ_1$  та С-РП ( $r = -0,286$ ,  $p = 0,012$ ) (рис. 3.3), тоді як при нетяжкому перебігу хвороби цієї закономірності не встановлено. Отже С-РП може бути додатковим критерієм тяжкості перебігу хвороби у хворих на ХОЗЛ з тяжким перебігом.



## Рівень С-РП у обстежених осіб

Групи та підгрупи обстежених	СРП, мг/л		р
	М ± m	медіана	
Основна група (n = 85)	7,5 ± 1,3	4,4	p <sub>о-к</sub> = 0,011
- підгрупа 1 (n = 37);	4,5 ± 1,5	4,3	p <sub>1-2</sub> = 0,001
- підгрупа 2 (n = 48)	9,3 ± 2,1	5,1	p <sub>1-к</sub> = 0,207
Контрольна група (n = 10)	3,7 ± 0,01	3,3	p <sub>2-к</sub> = 0,009
			—

П р и м і т к и:

- 1, 2 – відповідні підгрупи хворих;
- к – контрольна група;
- о – основна група;
- р – достовірність різниці за критерієм Манна-Уїтні.

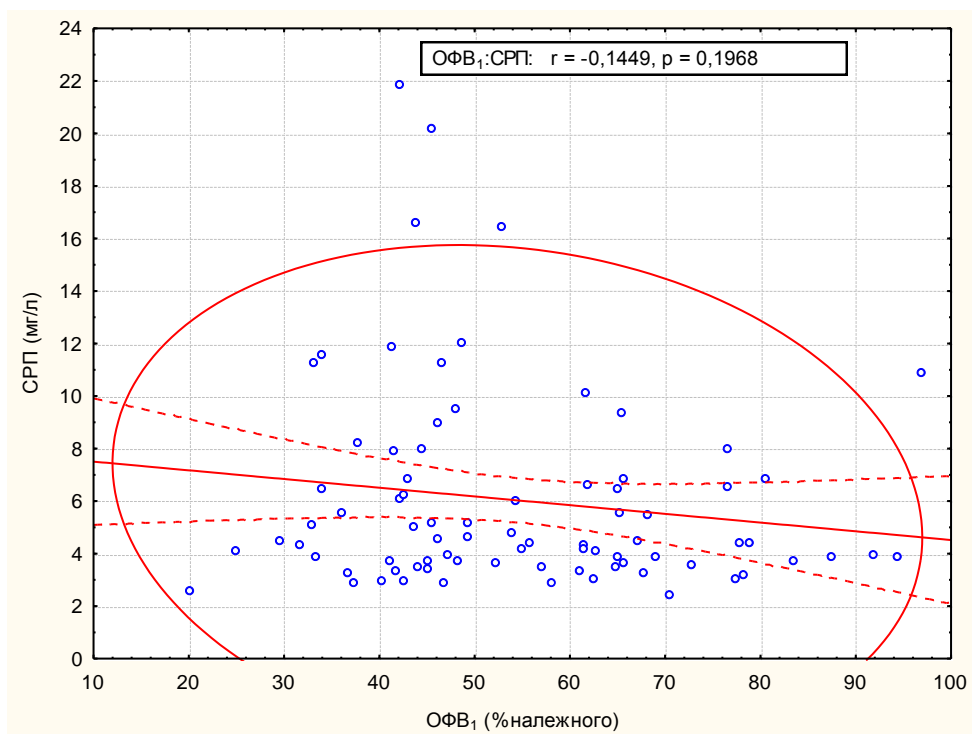


Рис. 3.2 Дані кореляційного аналізу між сироватковим рівнем С-РП (мг/л) та рівнем ОФВ<sub>1</sub> у хворих основної групи.

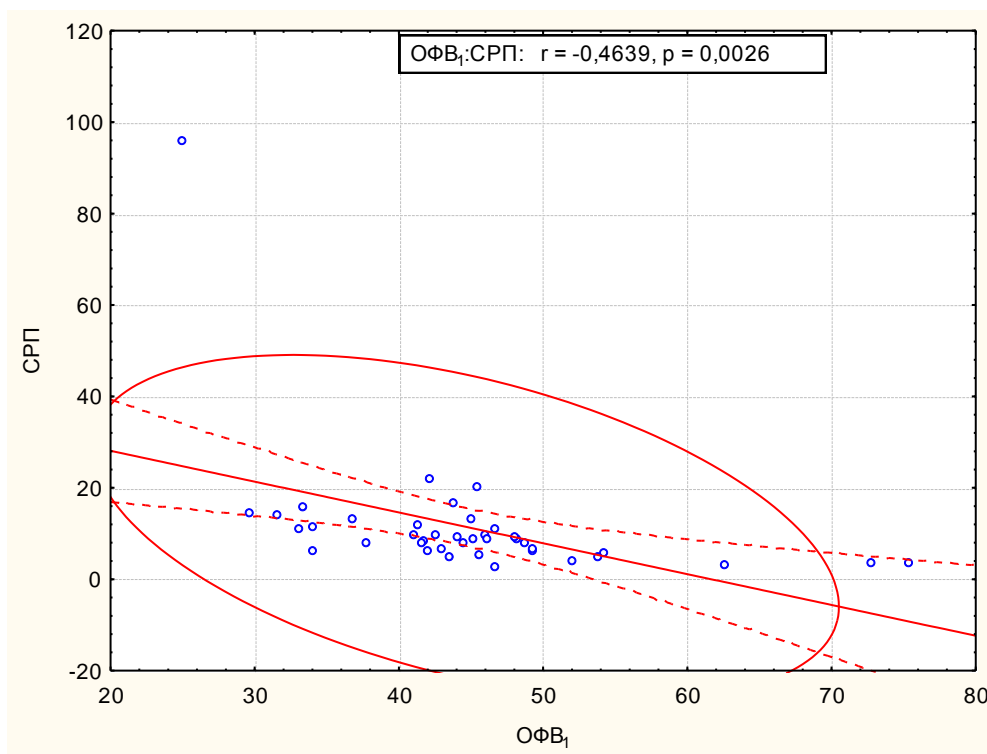


Рис. 3.3 Дані кореляційного аналізу між сироватковим рівнем С-РП (мг/л) та рівнем ОФВ<sub>1</sub> у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ (підгрупа 2).

За результатами нашого дослідження, дані кореляційного аналізу підтверджують наявність взаємозв'язку між рівнем С-РП та тяжкістю перебігу ХОЗЛ. Втім у підгрупах показники рівня С-РП були досить різними. Під час індивідуального аналізу виявлено, що у обох підгрупах були хворі як з підвищеним рівнем С-РП відносно контрольної групи, так і з нормальним. Враховуючи вищенаведені дані виникла вважалось доцільним проаналізувати рівень С-РП всередині підгруп для аналізу причини підвищеного рівня С-РП у кожного хворого.

Хворі підгруп 1 та підгрупи 2 були розділені на підгрупи у залежності від рівня С-РП: підгрупа 1А – хворі з нетяжким перебігом ХОЗЛ та з нормальним рівнем С-РП (до 5 мг/л); підгрупа 1Б – хворі з нетяжким перебігом ХОЗЛ та з високим рівнем С-РП; підгрупа 2А – хворі з тяжким перебігом ХОЗЛ та з нормальним рівнем С-РП (до 5 мг/л); підгрупа 2Б – (хворі з тяжким перебігом ХОЗЛ та з високим рівнем С-РП (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

## Розподіл обстежених хворих за рівнем С-РП

Показники	Підгрупи хворих					
	1А n = 27	1Б n = 10	р	2А n = 28	2Б n = 20	р
Рівень С-РП (мг/л)	3,8 [3,3–4,3]	7,4 [6,6–10,1]	0,000	3,9 [3,3–4,6]	10,3 [7,3–14,3]	0,000
ОФВ <sub>1</sub> (% належн.)	69,2 ± 3,2	63,3 ± 4,2	0,854	43,5 ± 4,3	38,9 ± 6,8	0,732

У підгрупі з нетяжким перебігом ХОЗЛ хворих з підвищеним рівнем С-РП було вдвічі менше, ніж у підгрупі з тяжким перебігом ХОЗЛ, проте ця різниця була статистично недостовірною. Виділені підгрупи 1А, 1Б та 2А, 2Б очікувано, достовірно відрізнялись за рівнем С-РП.

У підгрупах з низькою виразністю системного запалення (1Б та 2Б) рівні С-РП не відрізнялися між собою, та від рівня цього показника у осіб контрольної групи. Підгрупах 1А та 2А між собою за рівнем С-РП не відрізнялись, хоча цей показник і був дещо вищим у підгрупі хворих з тяжким перебігом хвороби – 2А, проте статистично недостовірно.

Підгрупи 1А, 1Б та 2А, 2Б не відрізнялись між собою за тяжкістю вентиляційних порушень.

Отже, у хворих з тяжким і з нетяжким перебігом ХОЗЛ може визначатися, як підвищений так і не підвищений рівень С-РП, проте цей факт не враховується при визначенні тяжкості перебігу та виборі тактики лікування.

Виділені підгрупи хворих з високим та нормальним рівнем С-РП були проаналізовані за антропометричними та демографічними показниками.

Таблиця 3.7

**Антропометричні та демографічні дані підгруп хворих з підвищеним та нормальним рівнем С-РП**

Показники	Підгрупи хворих					
	1А n = 10	1Б n = 27	p	2А n = 20	2Б n = 28	p
Вік, роки (M ± m)	62,1 ± 1,7	65,3 ± 1,3	0,213	61,2 ± 1,7	65,6 ± 1,4	0,087
Стать Ч/Ж	3/23	2/8	0,703	4/17	3/25	0,414
Вага, кг (M ± m)	80,1 ± 3,1	89,6 ± 6,1	0,152	81,3 ± 2,9	83,0 ± 3,2	0,753
ІМТ кг/м <sup>2</sup> (M ± m)	26,3 ± 0,8	29,6 ± 1,6	0,341	27,4 ± 0,8	28,4 ± 0,9	0,965

Хворі з підвищеним С-РП мали незначно більший вік та вагу, проте ця різниця була статистично недостовірною. Підгрупи з нетяжким перебігом ХОЗЛ (1А та 1Б) не відрізнялися між собою за віком, вагою та статевим складом.

Таким чином, виразність системного запалення є важливою характеристикою в оцінці стану хворого на ХОЗЛ. За даними нашого дослідження, рівень С-РП як маркера системного запалення є підвищеним у хворих на ХОЗЛ навіть у стабільну фазу патологічного процесу порівняно зі здоровими особами з аналогічними гендерними та віковими показниками, що вказує на посилення системного запалення при цій патології. В той же час показник відрізнявся у залежності від тяжкості перебігу захворювання. Так у хворих з тяжким перебігом хвороби рівень С-РП був достовірно вищим порівняно з хворими з нетяжким перебігом та здоровими особами.

Під час індивідуального аналізу встановлено, що як у підгрупі з тяжким так і з нетяжким перебігом є хворі з підвищеним рівнем С-РП.

До того ж, залежності виразність системного запалення від антропометричних та демографічних показників також не було встановлено, що вказує на участь С-РП у формуванні хронічної запальної відповіді при ХОЗЛ.

Також не виявлено залежності рівня системного запалення від інтенсивності тютюнового навантаження за рівнем пачка/рік.

Узагальнивши результати, можна зазначити, що часті загострення ХОЗЛ за минулий рік призводять до більш значного підвищення рівня С-РП, порівняно з хворими з нечастими загостреннями. До того ж, хворі, які перенесли хоча б одне загострення за минулий рік, що потребувало госпіталізації, мали вищий рівень С-РП, ніж хворі, які перенесли нетяжке загострення за минулий рік.

Хворі з вищою виразністю симптомів хвороби та зниженою толерантністю до фізичного навантаження мають високий рівень С-РП. Рівень С-РП у плазмі крові може відображати, виразність запалення у дихальних шляхах хворих на ХОЗЛ, який найчастіше проявляється кашлем з мокротинням та не відображає виразності процесів фіброзування, які клінічно найчастіше проявляються задишкою.

Отже С-РП може бути додатковим критерієм тяжкості перебігу хвороби. Проте його рівень не відповідає на всі запитання пов'язані з виразністю системного запалення при ХОЗЛ та розробкою індивідуальних програм лікування хворих на ХОЗЛ. В зв'язку з чим було проведено наступний етап дослідження. У зв'язку з вищезазначеним нами були поставлені наступні задачі:

1. Вивчити взаємозв'язок між рівнями маркерів системного запалення (С-РП, САА) та маркером фіброзування (ТФР- $\beta_1$ ) у хворих на ХОЗЛ;

2. Вивчити взаємозв'язок між рівнями маркерів системного запалення (С-РП, САА), маркером фіброзування (ТФР- $\beta_1$ ) та клінічним

перебігом захворювання, ступенем вентиляційних порушень, частотою загострень патологічного процесу;

3. Вивчити динаміку рівнів маркерів системного запалення (С-РП, САА) та фіброзування (ТФР- $\beta_1$ ) на тлі базисної терапії ХОЗЛ.

**Матеріали розділу викладені у наступних наукових виданнях:**

1 Перцева, Т. О. Взаємозв'язок клініко–антропометричних даних та системного запалення у хворих на ХОЗЛ / Т. О. Перцева, Д. С. Михайліченко // Медичні перспективи. – 2015. – Т. XXI. № 4. – С. 16–22.

2 Перцева, Т. О. Використання опитувальників для визначення ризику загострень та оцінювання якості життя у хворих на ХОЗЛ / Т. О. Перцева, Д. С. Михайліченко // Медичні перспективи. – 2015. – Т. XXI. № 4. – С. 16–22.

3 Михайліченко, Д. С. Взаємозв'язок рівня С-реактивного протеїну з деякими клінічними особливостями ХОЗЛ / Д. С. Михайліченко // Актуальні питання внутрішньої медицини: Тези наукових доповідей науково-практичної конференції. – м. Дніпропетровськ, 18–19 травня 2016 р. – Дніпропетровськ, 2016. – С. 215.

## РОЗДІЛ 4

### ВИЗНАЧЕННЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ ЗНАЧУЩОСТІ РІВНІВ СИРОВАТКОВОГО АМІЛОЇДУ А ТА ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ- $\beta_1$ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У СТАБІЛЬНУ ФАЗУ ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ.

Не існує такого поняття, як біомаркери ХОЗЛ. Різні біомаркери будуть необхідні для оцінки різних компонентів даного гетерогенного захворювання. Оскільки фіброз та запалення є ключовими ланками незворотних змін у тканинах легень, значний інтерес для дослідників становлять біомаркери фіброзування та запалення.

Найбільш вивченим і доступним біомаркером системного запалення є С-РП [11, 28, 36]. Іншим чутливим маркером є САА, білок гострої фази запалення, який на відміну від С-РП продукується не тільки в печінці, але і безпосередньо в осередку запалення [4].

Salem Abo Sabe з колегами встановили, що рівень САА значно підвищується при загостренні ХОЗЛ і пов'язаний з тяжкістю загострення та знижується в процесі лікування [127]. Ці дані підтвержені у роботі Vozinovski та співавторів [130]. Майже відсутні роботи, в яких показаний рівень цього маркеру у стабільну фазу патологічного перебігу [139].

Оскільки фіброз є ключовим патогенетичним механізмом формування незворотного компоненту бронхіальної обструкції при ХОЗЛ, виникає необхідність подальшого вивчення цитокіну з профібротичними та протизапальними властивостями – ТФР- $\beta_1$ , який впливає на структурну перебудову тканин легень у хворих на ХОЗЛ [128, 133, 155]. Stoll P. та Takizawa H. T із співавторами в своїх дослідженнях вказували на зв'язок високого рівня ТФР- $\beta_1$  з тяжкістю порушень ФЗД [90, 163].

Слід зазначити, існують дані, що у хворих з підвищенням ТФР- $\beta_1$  і маркерів системного запалення реєструються нижчі показники ФЗД, ніж у

хворих лише з підвищенням ТФР- $\beta_1$  [58]. Проте немає даних про співвідношення про- та протизапальних цитокінів у сироватці хворих на ХОЗЛ.

У подальшому 37 хворих основної групи склали підгрупу D. Усім хворим підгрупи D було визначено сироваткові рівні С-РП, ТФР- $\beta_1$ , САА дворазово: на етапі включення (візит 1) та через 3 місяці адекватного (згідно із стадією захворювання) медикаментозного лікування (візит 2).

Усі визначені маркери у хворих підгрупи D були достовірно вищими, ніж у осіб контрольної групи. Так, рівень С-РП у хворих підгрупи D склав 5,3 [3,9– 11,4] мг/л, а у осіб контрольної групи 3,3 [2,9– 4,5] мг/л ( $p = 0,012$ ). Рівень САА загалом у хворих підгрупи D становив 325,3 [232,9– 822,4] та 209,5 [200,1– 327,9] – у осіб контрольної групи ( $p = 0,001$ ). Підвищені рівні САА та С-РП підтверджують активацію системної запальної відповіді у хворих на ХОЗЛ, навіть у стабільну фазу патологічного процесу.

Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ рівень ТФР- $\beta_1$  в цілому по групі був також вище, ніж у осіб контрольної групи, і становив 9541,9 [4294,3– 16269,5] пг/мл на відміну від 2620,5 [2267,7–2976,2] пг/мл у здорових ( $p = 0,000$ ). Що вірогідно підтверджує участь цього цитокіну у патогенезі хвороби.

#### **4.1 Рівень САА у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу у залежності від клініко-анамнестичних даних та тяжкості перебігу хвороби.**

Рівень САА не відрізнявся у чоловіків та жінок, і становив у чоловіків 275,1 [195,8–800,5] нг/мл, а у жінок – 272,5 [251,4–406,3] нг/мл ( $p = 0,505$ ). Імовірно на це вплинула невелика кількість обстежених та те, що у серед обстежених більшість становили чоловіки. Рівні маркеру у чоловіків та жінок хворих на ХОЗЛ достовірно відрізнялись від цього показника у осіб контрольної групи, що свідчить про участь маркеру у патогенезі хвороби.



Кореляційний аналіз показав, що на рівень САА у обстежених хворих не впливали вік ( $r = -0,091$ ,  $p = 0,436$ ) та ІМТ ( $r = -0,129$ ,  $p = 0,268$ ). (табл.4.1).

Відсутність кореляційного зв'язку рівня САА з антропометричними та демографічними даними, але достовірна різниця між рівнем маркера у хворих на ХОЗЛ та осіб контрольної групи, також вказує на участь САА у формуванні системної запальної відповіді при ХОЗЛ.

За результатами кореляційного аналізу рівень тютюнового навантаження за індексом пачка/рік не впливав на рівень САА у хворих на ХОЗЛ ( $r = -0,047$ ;  $p = 0,800$ ) (рис. 4.1).

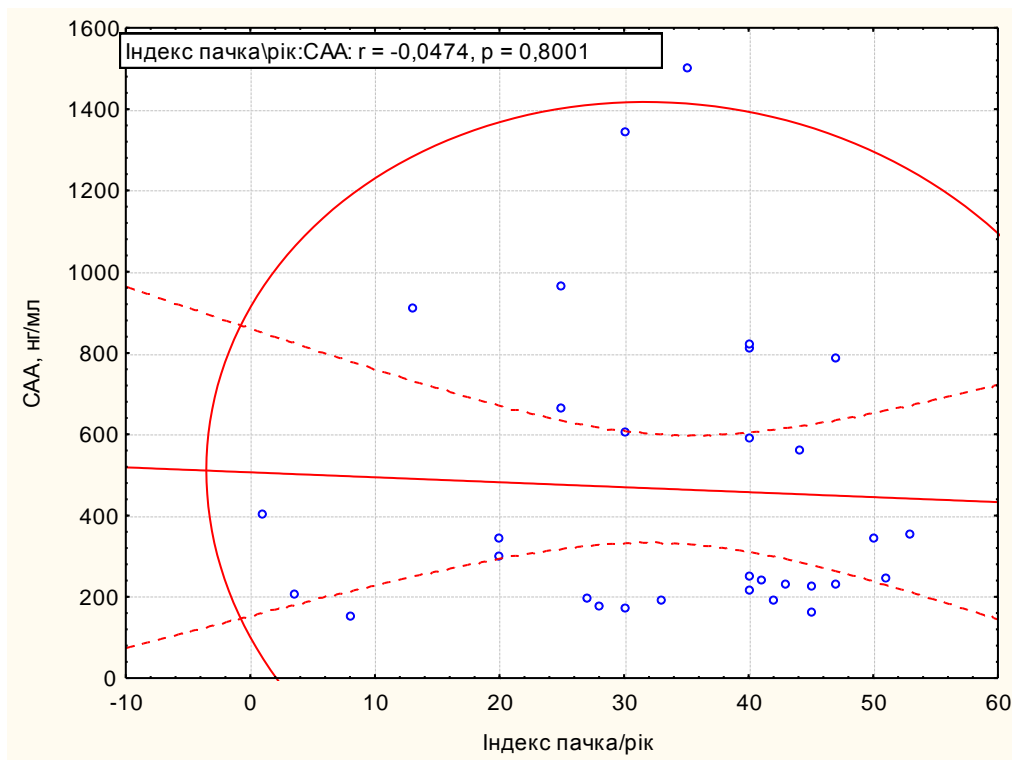


Рис. 4.1. Розсіювання значень САА у плазмі крові хворих на ХОЗЛ у залежності від індексу пачка/рік.

Для визначення впливу статусу куріння на рівень САА хворі основної групи були розподілені на курців, екскурсів ( $n = 30$ ) та осіб, які ніколи не крили ( $n = 7$ ). Виявилося, що статус куріння, також, не впливав на рівень САА. Так рівень маркера у курців та хворих, які ніколи не курили, не

відрізнявся, і становив 277,0 [207,8–814,2] нг/мл, у здорових осіб, які ніколи не курили – 258,4 [194,5–405,5] нг/мл ( $p = 0,389$ ).

Щодо кількості загострень за минулий рік, то в цілому по підгрупі D кореляційного зв'язку між рівнем САА та кількістю загострень за минулий рік встановлено не було ( $r = 0,016$ ,  $p = 0,924$ ).

З метою більш детального аналізу впливу кількості загострень на рівень маркеру, хворі були розділені на підгрупи за кількістю загострень на хворих, які мали одне загострення, або не мали загострень взагалі, які мали два і більше загострень, що не потребували госпіталізації, та хворих, які мали хоча б одне загострення, яке потребувало госпіталізації (табл 4.1).

Таблиця 4.1

**Рівень САА у хворих в залежності від кількості загострень за минулий рік**

Показник	Підгрупи хворих за кількістю загострень		
	0– 1 (n = 17)	$\geq 2$ (n = 15)	$\geq 1$ , яке потребувало госпіталізації (n = 5)
САА (нг/мл)	236,6 [200,2–374,7]	272,2 [195,5–671,8]	4583,3 [4559,5–4910,7]
p	$p_{0-1-\geq 2} = 0,649$ $p_{0-1-\geq 1} = 0,000$ $p_{\geq 2-\geq 1} = 0,000$		

З отриманих даних, видно, що рівень САА у хворих з 0– 1 та з 2 і більше загостреннями минулий рік не відрізнявся. Проте, у хворих з одним загостренням за минулий рік, яке потребувало госпіталізації, рівень САА був значно вищим порівняно з хворими, які перенесли загострення без госпіталізації. Хоча, рівень САА загалом не залежав від кількості загострень

за минулий рік, проте, ймовірно, рівень маркера може бути предиктором тяжкості загострення у хворих на ХОЗЛ, які потребують госпіталізації.

Аналіз впливу виразності симптомів, за результатами стандартизованих опитувальників, на рівень САА показав, що серед результатів усіх опитувальників кореляційний зв'язок було встановлено лише з кількістю балів за САТ та рівнем САА загалом серед хворих підгрупи D (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Взаємозв'язок рівня САА з виразністю симптомів у хворих на ХОЗЛ**

Показники	Підгрупа D (n = 37)		Підгрупи хворих за рівнем ОФВ <sub>1</sub> (% від належного)			
			ОФВ <sub>1</sub> ≤ 50 (n = 25)		ОФВ <sub>1</sub> ≥ 50 (n = 12)	
	г	р	г	р	г	р
mMRC, бали	0,232	0,166	0,064	0,759	0,429	0,058
Виразність кашлю, бали	0,209	0,213	0,048	0,818	0,295	0,355
Кількість мокротиння	0,141	0,404	0,045	0,902	0,516	0,085
САТ, бали	0,330	0,045	0,095	0,049	0,256	0,420
CCQ, домен «симптоми»	0,187	0,267	0,091	0,655	0,291	0,358
SGRQ домен «симптоми»	0,192	0,252	0,270	0,191	0,024	0,939

Рівень САА, на відміну від С-РП залежав від ступеню вентиляційних порушень. Так, між рівнем САА та рівнем ОФВ<sub>1</sub>, загалом по підгрупі D, було встановлено зворотній кореляційний зв'язок ( $r = -0,406$ ,  $p = 0,013$ ), що ймовірно, вказує на участь САА у патогенезі ХОЗЛ та прогресуванні виразності системного запалення (рис. 4.2).

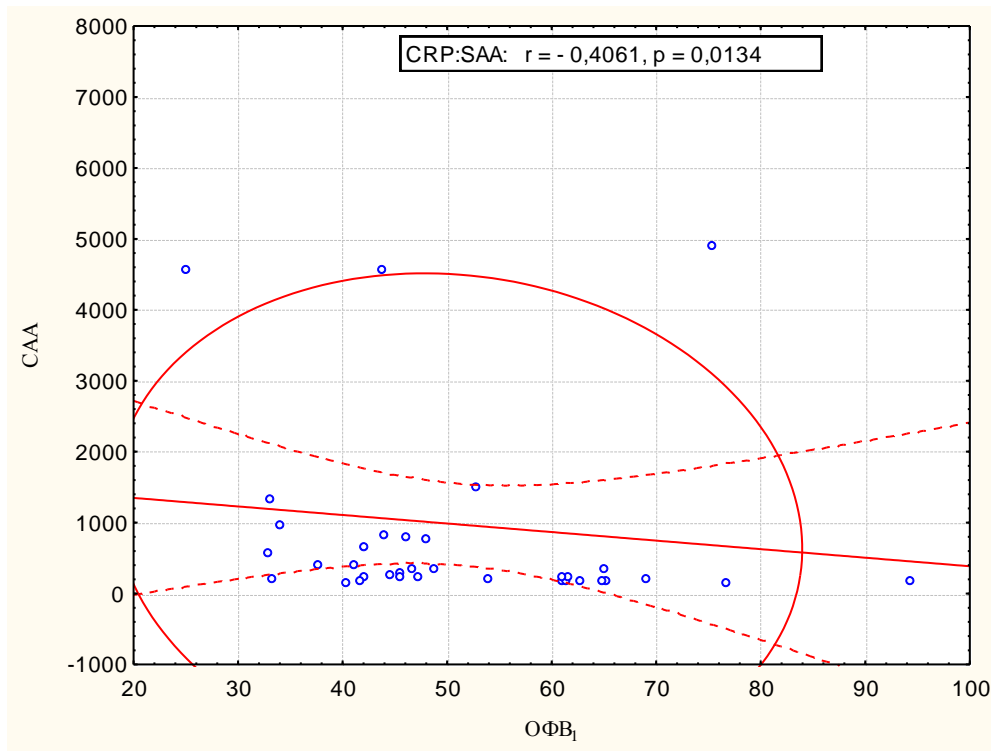


Рис. 4.2. Розсіювання значень САА у плазмі крові хворих на ХОЗЛ у залежності від рівня ОФВ<sub>1</sub>.

Далі для визначення рівня САА у залежності від тяжкості перебігу ХОЗЛ хворі були розподілені на дві підгрупи за ступенем вентиляційних порушень. До підгрупи з тяжким перебігом ХОЗЛ увійшли хворі з ( $\text{ОФВ}_1 \leq 50\%$ ), до підгрупи з нетяжким перебігом хворі з ( $\text{ОФВ}_1 \geq 50\%$ ) (табл. 4.3).

У хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ рівень САА був вищим, ніж у хворих з нетяжким перебігом хвороби та осіб контрольної групи. У свою чергу, рівень САА у хворих з нетяжким перебігом ХОЗЛ не відрізнявся від цього показника у осіб контрольної групи (див. табл. 4.3).

При індивідуальному аналізі було встановлено, що у підгрупі з нетяжким перебігом ХОЗЛ рівень САА був переважно близьким, тоді як у підгрупі з тяжким перебігом ХОЗЛ були хворі, як з підвищеним рівнем САА, так і з рівнем, який був порівняний з цим показником серед осіб контрольної групи.

Таблиця 4.3

## Рівень САА у обстежених осіб

Групи та підгрупи обстежених	САА, нг/мл		Достовірність різниці (р) за критерієм Мана-Уїтні
	М ± m	медіана	
Підгрупа D (n = 37)	440,9 ± 55,2	272,2	$p_{D-k} = 0,001$ $p_{\leq 50 - \geq 50} = 0,015$ $p_{\leq 50 -k} = 0,000$ $p_{\geq 50 -k} = 0,235$
- (ОФВ <sub>1пост</sub> ≤ 50 %) (n = 25);	1085,4 ± 365,1	355,7	
-(ОФВ <sub>1пост</sub> ≥ 50 %) (n = 12)	681,6 ± 134,8	194,4	
Контрольна група, (n = 10)	182,3 ± 27,5	190,1	–

Для проведення індивідуального аналізу хворі з ОФВ<sub>1пост</sub> ≤ 50% були розподілені за рівнем САА. Хворі з тяжким перебігом ХОЗЛ були розділені на підгрупи: підгрупа (з високим рівнем САА) та підгрупа (з рівнем САА, який не відрізнявся від рівня цього показника у осіб контрольної групи) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Розподіл хворих з ОФВ<sub>1пост</sub> ≤ 50 % належної величини за рівнем САА

Досліджуваний показник	Підгрупи хворих	
	САА (+) (n = 10)	САА (-) (n = 15)
САА	894,8 [786,8–4559,5]	274,3 [217,3–345,6]
р	$p_{САА+ - САА-} = 0,000$ $p_{САА+ -k} = 0,000$ $p_{САА- -k} = 0,687$	

При індивідуальному аналізі, встановлено, що до 10 хворих з високим рівнем САА увійшли 5 хворих, які перенесли загострення, що потребувало госпіталізації за минулий рік, інші 5 хворих не приймали терапії, або приймали терапію, що не відповідала до тяжкості ХОЗЛ.

За даними проведеного нами дослідження підтверджено, що у хворих зі стабільним перебігом ХОЗЛ реєструється підвищення рівня системного запалення, як за рівнем СРП, так і за рівнем САА.

#### **4.2. Діагностична значущість рівнів маркерів системного запалення (САА та С-РП) у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу**

Як С-РП так і САА є маркерами, які використовуються для моніторингу рівня системного запалення у хворих на ХОЗЛ [28].

За даними нашого дослідження рівні маркерів системного запалення не залежали від антропометричних даних та не мали гендерних відмінностей.

Рівень тютюнового навантаження за індексом пачка/рік, також не впливав на рівень маркерів системного запалення (табл 4.4).

*Таблиця 4.4*

#### **Кореляційні зв'язки рівнів маркерів системного запалення у хворих підгрупи з клінічними та функціональними показниками**

Показники	Індекс пачка/рік		Кількість загострень		ОФВ <sub>1</sub>	
	г	р	г	р	г	р
САА	-0,074	0,800	0,016	0,924	-0,406	0,013
С-РП	0,305	0,092	0,481	0,019	0,185	0,344

Рівень С-РП достовірно відрізнявся між хворими з одним загостренням за минулий рік та хворими з двома і більше загостреннями ( $p=0,001$ ), а рівень

САА у цих хворих був порівняним ( $p = 0,264$ ). Рівні обох маркерів системного запалення були найвищими у хворих, які за минулий рік перенесли одне загострення ХОЗЛ, що потребувало госпіталізації.

Щодо кількості загострень за минулий рік, то рівень С-РП корелював з кількістю загострень ( $r = 0,481$ ;  $p=0,019$ ) аналогічного зв'язку з САА не було встановлено ( $r = 0,016$ ;  $p = 0,924$ ) (див. табл 4.4).

Рівень маркерів залежав від часу, який пройшов з моменту останнього загострення. Для аналізу цього показника хворі підгрупи D були розділені на хворих, які перенесли загострення три місяці тому, пів року тому та рік тому (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Показники маркерів системного запалення у залежності від часу, який пройшов з моменту останнього загострення**

Показники	Час який пройшов після останнього загострення			Достовірність різниці(p) за критерієм Мана-Уїтні
	$\geq 3$ міс. (n = 5)	$\geq 0,5$ року (n = 7)	$\geq 1$ року (n = 25)	
САА (нг/мл)	3479,6 [345,6 – 4583,3]	636,2 [174,8 – 1503,2]	244,7 [207,8 – 403,8]	$p_{\geq 3 - \geq 0,5} = 0,649$ $p_{\geq 3 - \geq 1} = 0,000$ $p_{\geq 0,5 - \geq 1} = 0,000$
С-РП (мг/л)	11,3 [8,3– 14,4]	9,3 [7,3– 10,2 ]	4,8 [3,8– 8,2]	$p_{\geq 3 - \geq 0,5} = 0,343$ $p_{\geq 3 - \geq 1} = 0,001$ $p_{0,5 - \geq 1} = 0,021$

Встановлено, що найвищий рівень системного запалення за обома маркерами був у хворих у яких пройшло найменше часу від останнього загострення. Найнижчий рівень системного запалення спостерігався у хворих у яких пройшло більше року від останнього загострення (див.табл. 4.5). Щодо взаємозв'язку рівнів маркерів системного запалення з балами

опитувальників, то рівень САА був пов'язаний прямим кореляційним зв'язком лише з результатами САТ ( $r = 0,330$ ;  $p = 0,045$ ), тоді, як рівень С-РП корелював з результатами САТ ( $r = 0,368$ ;  $p = 0,034$ ) та SGRQ домен «симптоми» ( $r = 0,334$ ;  $p = 0,036$ ).

Так, і САА і С-РП є маркерами запалення, очікувано, що між рівнями маркерів встановлено прямий кореляційний зв'язок САА:С-РП:  $r = 0,489$ ,  $p = 0,008$ . Отже у практичній охороні здоров'я може бути використаний або той, або інший маркер, якщо немає можливості визначити рівень обох (рис. 4.3).

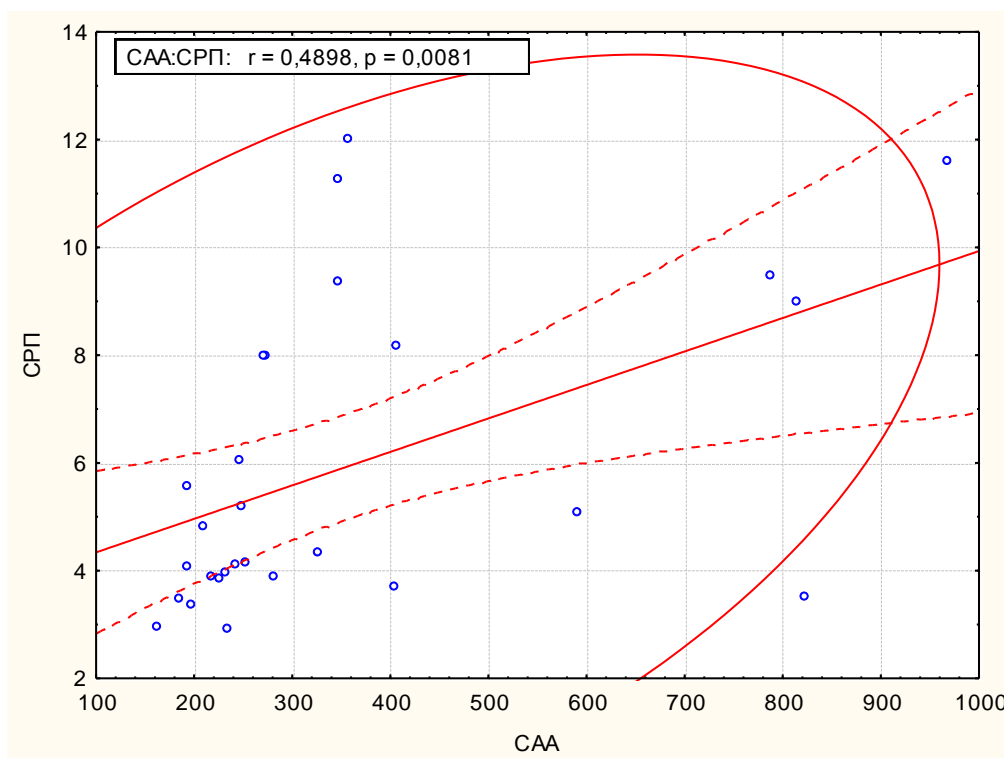


Рис. 4.3. Розсіювання значень САА у плазмі крові хворих на ХОЗЛ у залежності від рівня С-РП

З тяжкістю перебігу ХОЗЛ кореляційний зв'язок встановлено тільки з рівнем САА ( $r = -0,406$ ,  $p = 0,013$ ). Ймовірно, це може бути пов'язано з тим, що САА на відміну від С-РП може продукуватися не тільки в печінці, а і у тканинах легень.



### 4.3 Рівень ТФР- $\beta_1$ у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу у залежності від клініко-анамнестичних даних та тяжкості перебігу хвороби.

У залежності від статі достовірних відмінностей, щодо рівня ТФР- $\beta_1$  виявлено не було. Так у чоловіків рівень ТФР- $\beta_1$  становив 6411,2 [3627,1–16269,2] пг/мл, а у жінок – 4637,1 [4153,2–7559,5] пг/мл ( $p = 0,533$  між рівнем маркеру у чоловіків та жінок).

Зв'язку рівня ТФР- $\beta_1$  з віком ( $r = 0,0432$ ,  $p = 0,783$ ), та ІМТ ( $r = 0,213$ ,  $p = 0,204$ ) також, не було встановлено.

На відміну від маркерів запалення, рівні яких не були пов'язані з рівнем тютюнового навантаження, між сироватковим рівнем ТФР- $\beta_1$  та індексом пачка-рік у хворих на ХОЗЛ був визначений позитивний кореляційний зв'язок ( $r = 0,441$ ,  $p = 0,024$ ) (рис.2). Що вказує на вплив куріння на сироватковий рівень ТФР- $\beta_1$  (рис. 4.3).

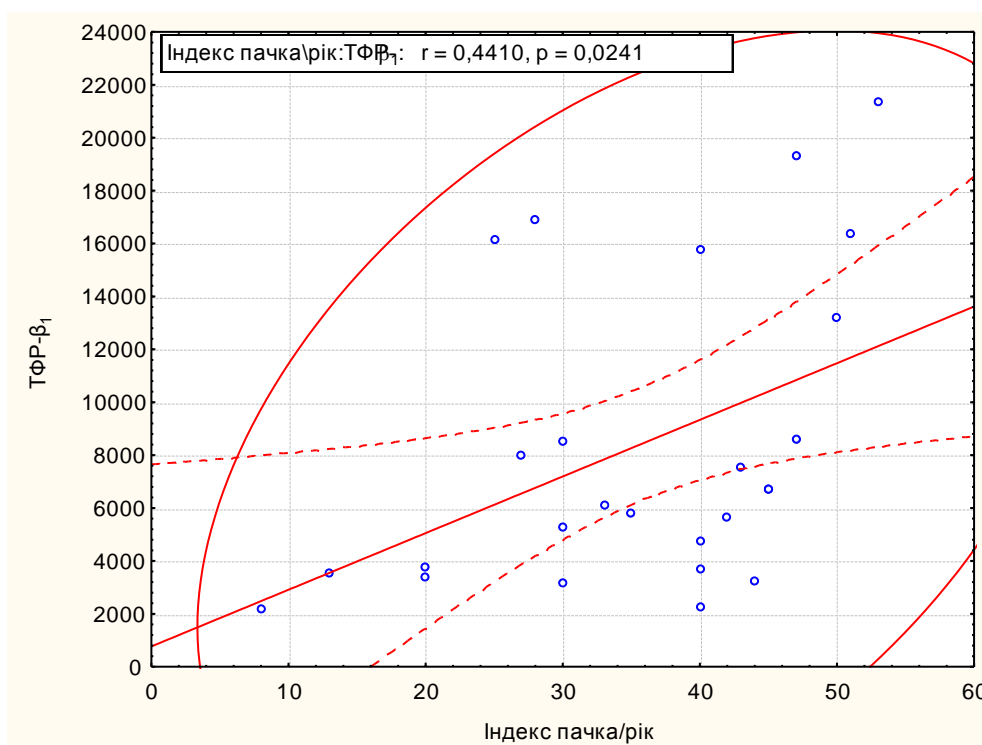


Рис. 4.3. Розсіювання значень ТФР- $\beta_1$  у плазмі крові хворих на ХОЗЛ у залежності від індексу пачка/рік.

Рівень маркера був майже вдвічі вищим у хворих, які тривало курили, порівняно з хворими, які ніколи не курили. Так рівень маркера у курців та экс-курців становив 8146,6 [5714,9–16153,8] нг/мл, у осіб які ніколи не курили – 4294,1 [4293,7–4637,1] нг/мл ( $p=0,013$ ). Що також підтверджує вплив куріння на рівень ТФР- $\beta_1$  у хворих на ХОЗЛ.

За даними нашого дослідження факт куріння впливав на рівень маркера фіброзування, але не впливав на рівень маркерів запалення.

Між кількістю загострень за минулий рік та рівнем ТФР- $\beta_1$  встановлений негативний кореляційний зв'язок з ( $r = -0,378$ ,  $p = 0,029$ ). Ці дані, ймовірно, свідчать про переважання процесів фіброзування над процесами запалення у хворих з меншою кількістю загострень. Також це може свідчити про те, що хворі з виразним фіброзуванням настільки «тяжко» переносять хворобу (мають тяжку бронхообструкцію), що навіть не завжди можуть сприймати загострення захворювання, які проявляються звичайним посиленням респіраторної симптоматики.

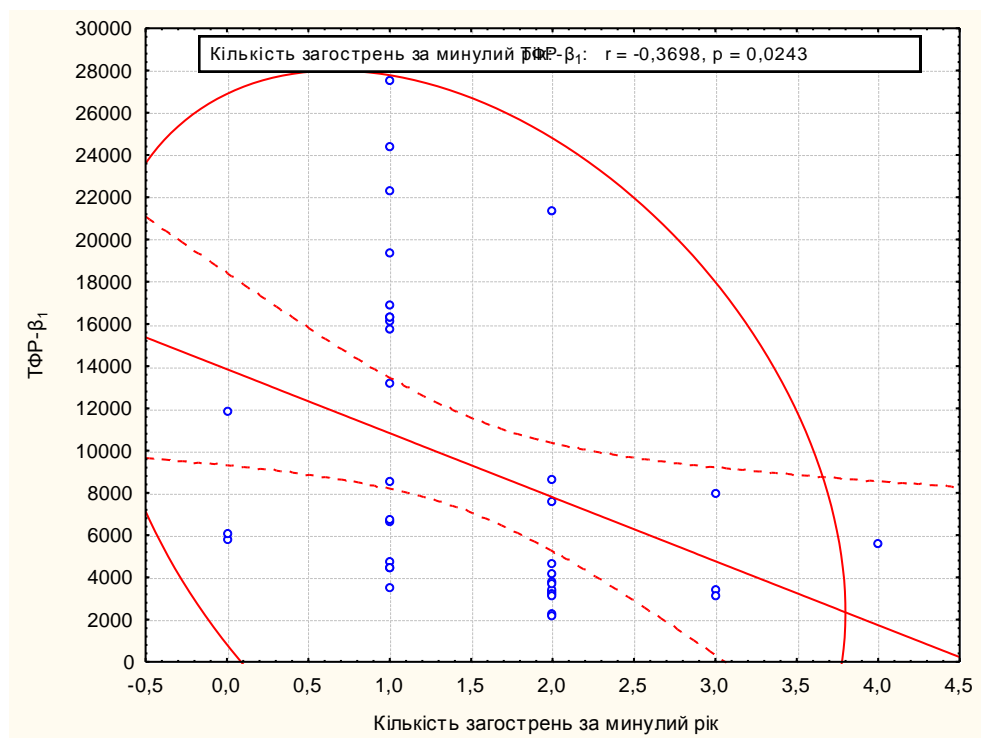


Рис. 4.4. Розсіювання значень ТФР- $\beta_1$  у плазмі крові хворих на ХОЗЛ у залежності від кількості загострень за минулий рік.

Зворотній зв'язок було встановлено між рівнем ТФР- $\beta_1$  та рівнями маркерів запалення – САА – ( $p = 0,014$ ,  $r = - 0,428$ ), СРП – ( $p = 0,010$ ,  $r = - 0,442$ ). За літературними даними це може бути пов'язано з властивістю ТФР- $\beta_1$  пригнічувати запальні процеси на системному рівні [35].

З метою більш детального аналізу хворі були розділені за кількістю загострень за минулий рік (табл. 4.5).

Наведені дані підтверджують, що рівень ТФР- $\beta_1$  був найвищим у хворих з нечастими загостреннями, на відміну від рівнів маркерів системного запалення, найвищий з яких визначався у хворих з частими загостреннями. Можна припустити, що у хворих з нечастими загостреннями переважають процеси фіброзування над процесами запалення.

Ці дані, вірогідно, свідчать про переважання процесів фіброзування над процесами запалення у хворих з меншою кількістю загострень, але ці дані потребують подальших досліджень.

Таблиця 4.5

**Рівень ТФР- $\beta_1$  у хворих в залежності від кількості загострень за минулий рік**

Досліджуваний показник	Підгрупи хворих за кількістю загострень		
	0– 1 (n = 17)	$\geq 2$ (n = 15)	$\geq 1$ , яке потребувало госпіталізації (n = 5)
ТФР- $\beta_1$ пг/мл	12529,7 [5967,5– 1664,3]	4153, [3188,4– 7976,1]	3539,4 [3293,7– 4539,4]
p	$p_{0-1-\geq 2} = 0,002$ $p_{0-1-\geq 1} = 0,006$ $p_{\geq 2-\geq 1} = 0,512$		

Як відомо, ТФР- $\beta_1$  має пригнічуючі ефекти на імунну систему, а саме на синтез запальних цитокінів, відповідь лімфоцитів на ІЛ-2, -4 і -7, формування цитотоксичних НК- і Т-клітин [10]. Таким чином, він є елементом зворотної регуляції імунної відповіді і, перш за все, запальної реакції [11]. Було проаналізовано взаємозв'язок рівня профібротичного цитокіну з виразністю симптомів у хворих підгрупи D та окремо у хворих з тяжким і нетяжким перебігом хвороби.

Взаємозв'язку рівня ТФР- $\beta_1$  з виразністю симптомів встановлено не було. Отже, рівень профібротичного цитокіну не відображає виразності симптомів у хворих на ХОЗЛ (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

#### Взаємозв'язки рівня ТФР- $\beta_1$ з виразністю симптомів у хворих на ХОЗЛ

Показники	Підгрупа D (n = 37)		Підгрупи хворих			
			ОФВ <sub>1пост</sub> ≤ 50 % (n = 25)		ОФВ <sub>1пост</sub> ≥ 50 % (n = 12)	
	r	p	r	p	r	p
mMRC, бали	0,248	0,137	0,168	0,419	0,361	0,247
Виразність кашлю, бали	0,218	0,194	0,307	0,134	0,392	0,387
Кількість мокротиння, бали	0,085	0,508	0,025	0,904	0,495	0,101
CAT	0,165	0,326	0,164	0,434	0,052	0,870
CCQ, домен «симптоми»	0,131	0,437	0,146	0,484	0,404	0,171
SGRQ домен «симптоми»	0,124	0,461	0,171	0,412	0,181	0,571

Рівень профібротичного маркера не залежав від тяжкості перебігу захворювання.

Для визначення рівня ТФР- $\beta_1$  у залежності від тяжкості перебігу захворювання рівень маркера був проаналізований у підгрупах хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ (ОФВ<sub>1пост</sub>  $\leq$  50 % належн. величини) та з нетяжким перебігом (ОФВ<sub>1пост</sub>  $\geq$  50 % належн. величини) (табл. 4.7).

Рівень профібротичного цитокіну був вищим порівняно з рівнем цього показника у осіб контрольної групи серед усіх проаналізованих підгруп. Найвищим рівень ТФР- $\beta_1$  був у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ, проте статистично недостовірно (див. табл. 4.7).

Таблиця 4.7

**Рівень ТФР- $\beta_1$  у обстежених осіб**

Групи та підгрупи обстежених	ТФР- $\beta_1$ , пг/мл		Достовірність різниці(p) за критерієм Мана-Уїтні
	М $\pm$ m	медіана	
Підгрупа D (n = 37)	9541,90 $\pm$ 1815,4	7697,8	p <sub>D-к</sub> = 0,000 p <sub><math>\leq 50 \geq 50</math></sub> = 0,236 p <sub><math>\leq 50</math>-к</sub> = 0,000 p <sub><math>\geq 50</math>-к</sub> = 0,242
- (ОФВ <sub>1пост</sub> $\leq$ 50 %) (n = 25);	10629,6 $\pm$ 1815,4	6733,8	
- (ОФВ <sub>1пост</sub> $\geq$ 50 %) (n = 12)	7275,8 $\pm$ 1298,7	5967,7	
Контрольна група (n = 10)	2503,9 $\pm$ 190,7	2260,8	–

Оскільки ТФР- $\beta_1$  є профібротичним цитокіном, центральним індуктором проліферації фібробластів та розвитку незворотних змін в тканинах легень, вважалося доцільним проаналізувати взаємозв'язок його рівня не лише з рівнем ОФВ<sub>1</sub>, а і з іншими показниками вентиляційної функції легень (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

**Кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем ТФР- $\beta_1$  та показниками вентиляційної функції легень у хворих на ХОЗЛ**

Показники	r	p
ФЖЄЛ (%)	-0,063	0,501
ОФВ <sub>1</sub> (%)	-0,101	0,276
співвідношення ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ	-0,179	0,352
приріст ОФВ <sub>1</sub> (л)	-0,462	0,011

Із усіх показників вентиляційної функції легень сироватковий рівень ТФР- $\beta_1$  був пов'язаний негативним кореляційним зв'язком середньої сили лише з показником приросту ОФВ<sub>1</sub>. Отже високий сироватковий рівень ТФР- $\beta_1$  може бути предиктором незворотного компоненту бронхообструкції у хворих на ХОЗЛ.

**4.4. Порівняльний аналіз рівнів маркерів системного запалення (САА та СРП) та рівня профібротичного цитокіну ТФР- $\beta_1$  у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу.**

Зважаючи на те, що, з одного боку, обстежені хворі мали різні рівні маркерів системного запалення, а з іншого боку маркера фіброзу, а також різний ступінь порушення вентиляційної функції легень, для узагальнення отриманих даних був проведений кластерний аналіз, до якого були включені усі 37 хворих підгрупи D.

Для проведення кластерного аналізу були обрані найбільш важливі з клінічної точки зору показники: кількість загострень за минулий рік, виразність задишки за шкалою mMRC, виразність кашлю, кількість мокротиння, бальна оцінка за опитувальниками CAT, CCQ (домен «симптоми»), CCQ та SGRQ (домен «симптоми»), показник 6-ХТХ, рівні

ОФВ<sub>1</sub> та ФЖЄЛ, приріст ОФВ<sub>1</sub>, рівні маркерів системного запалення (САА, СРП) та фіброзування (ТФР- $\beta_1$ ).

Зважаючи на те, що досліджувані ознаки вимірюються у різних одиницях, абсолютні значення були стандартизовані. Кожна змінна мала середнє (0) та стандартне (1) відхилення. Для формування кластерів була обрана ієрархічна класифікація, у якості правила об'єднання – метод одиночного зв'язку, у якості міри близькості – Евклідова відстань. Деревоподібна кластеризація проводилась за стратегією кластеризації Варда. Ієрархічне кластерне дерево демонструє механізм послідовного об'єднання хворих двох класів у один наступний із зазначенням відстаней між ними. Для визначення порогової відстані був використаний графік процесу об'єднання (рис. 4.5), який демонструє, що точка заломлення припадає на 35 крок кластеризації, а відстань об'єднання складає 14.

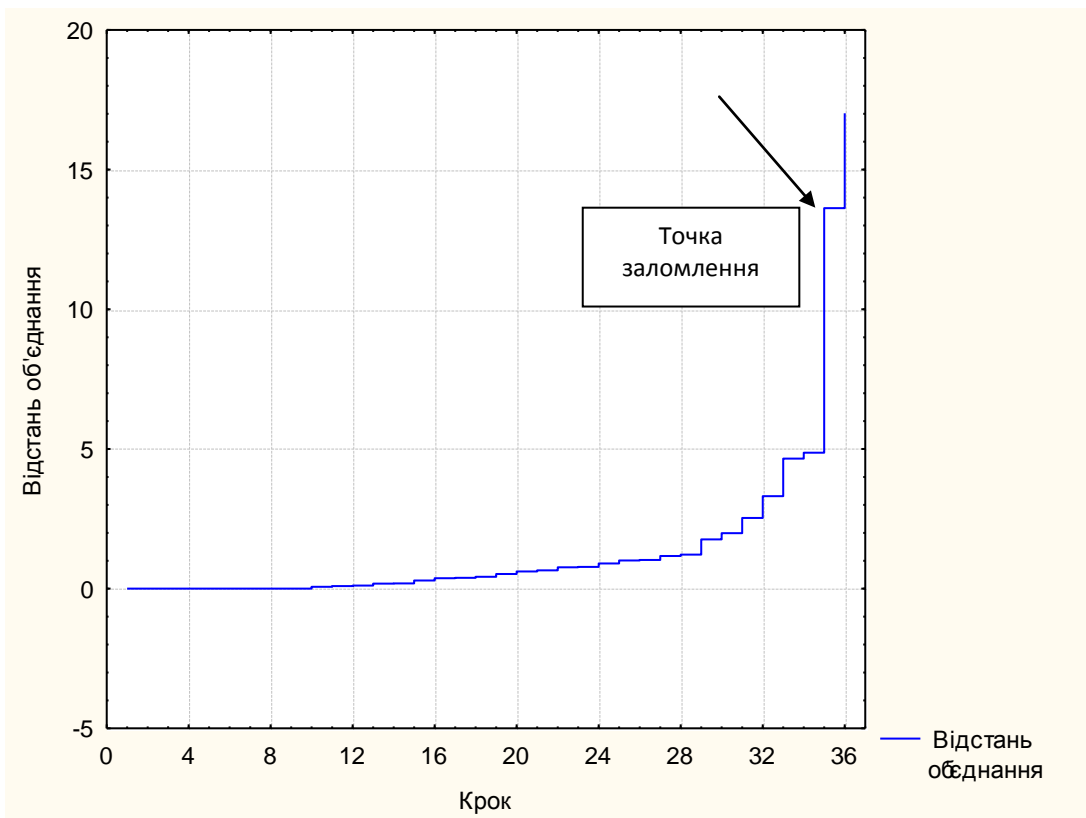


Рис. 4.5. Графік процесу об'єднання хворих

Кількість кластерів, на які були розподілені усі хворі, визначалась за формулою:  $(n - m)$ , де  $n$  – загальна кількість спостережень, а  $m$  – крок точки заломлення. Таким чином для дисертаційного дослідження кількість кластерів склала 2 ( $37 - 35 = 2$ ). Правильно обрана кількості кластерів підтверджувалась побудовою дендрограми (рис. 4.6), яка демонструє, що на пороговій відстані 14 (на якій знаходиться точка заломлення) (рис. 4.5) є два перетини перпендикуляру з «гілками» дендрограми. Кількість перетинів і визначає кількість кластерів, а об'єкти, що опинилися нижче від відсіченої гілки, – склад кластерів.

Після сформування гіпотези з визначенням кількості кластерів був використаний метод k-середніх. Алгоритм кластеризації дозволив знайти два визначених кластери з максимальною різницею між показниками (рис. 4.7).

Для візуалізації розбіжностей між показниками було побудовано їх лінійні графіки, що дозволило визначити різницю між кластерами (див. рис. 4.7).

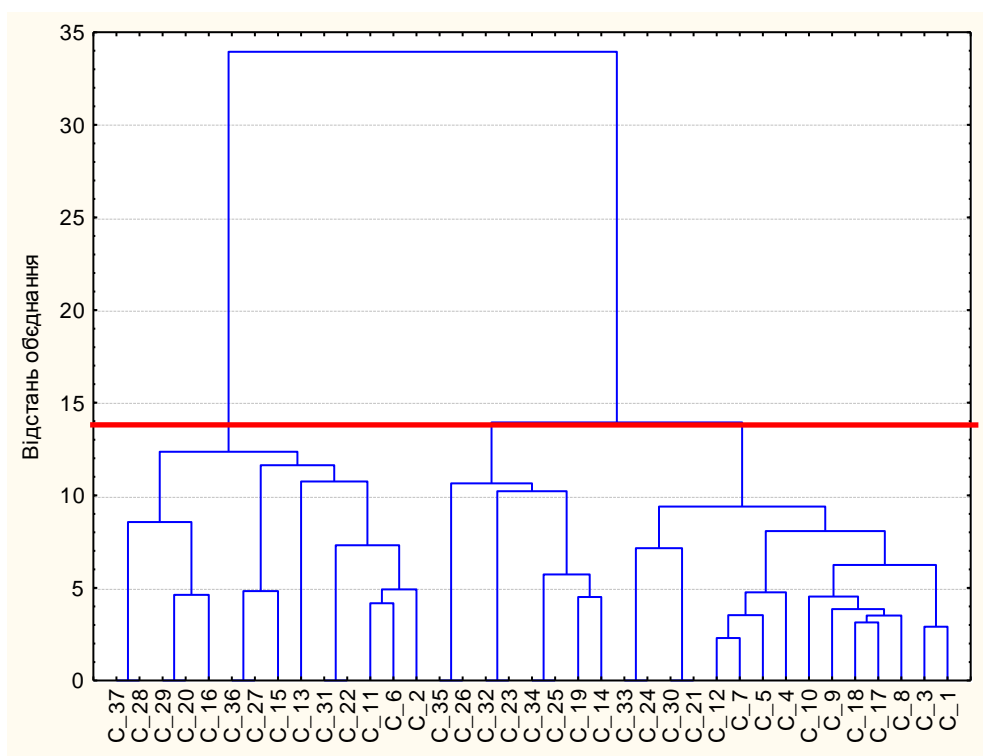


Рис.4.6. Ієрархічне кластерне дерево.



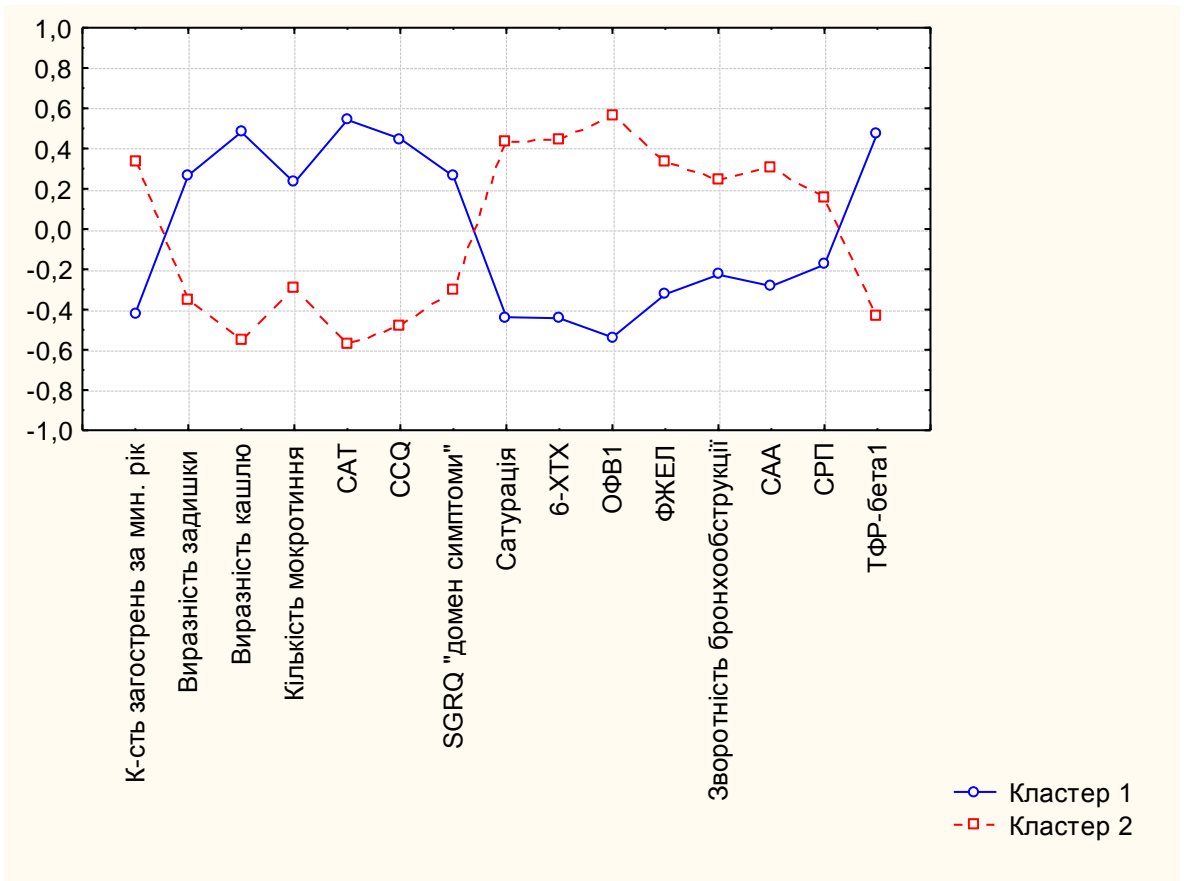


Рис. 4.7. Кластери хворих на ХОЗЛ за клініко-анамнестичними даними, показниками вентиляційної функції легень, маркерами запалення та фіброзу.

Отже, результати ієрархічного кластерного аналізу були підтвержені методом к-середніх, що вказує на правильність знайденого кластерного рішення. За даними статистичного аналізу була встановлена достовірна відмінність ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.9).

З метою поглибленого розуміння поєданого впливу клінічних та функціональних показників на рівні маркерів системного запалення та рівень маркеру фіброзування корисним є визначити у кожному кластері рівень усіх клінічних та функціональних показників. Хворі, що увійшли до обох кластерів, мали аналогічний вік, оскільки практично усі хворі на ХОЗЛ – це особи здебільшого чоловіки старшої вікової категорії. Проте, за клініко-функціональними параметрами та рівнями біомаркерів вони суттєво відрізнялись. Так, хворі кластеру 1 мали меншу тривалість захворювання, меншу кількість загострень за минулий рік, вдвічі вищу виразність симптомів

(виразність кашлю, кількість мокротиння, виразність задишки за шкалою mMRC ( $p = 0,025$ ), виразність симптомів за анкетами CAT ( $p = 0,021$ ), CCQ ( $p = 0,020$ ) та SGRQ (домен «симптоми») ( $p = 0,040$ )), достовірно нижчі рівні функціональних показників (ОФВ<sub>1</sub> ( $p = 0,009$ ), ФЖЕЛ ( $p = 0,015$ ), приріст ОФВ<sub>1</sub> ( $p = 0,000$ ), SpO<sub>2</sub> ( $p = 0,010$ ), толерантність до фізичного навантаження за 6-ХТХ ( $p = 0,011$ )), рівні маркерів системного запалення були у 2,5 рази вищими у хворих кластеру 2 порівняно з кластером 1 (С-РП ( $p = 0,006$ ), САА ( $p = 0,017$ )). Рівень ТФР- $\beta_1$  навпаки, у хворих кластеру 1 був удвічі вищим ніж у хворих кластеру 2 ( $p = 0,002$ ). (табл. 4.9).

Хворі кластеру 2, навпаки мали тривалий стаж ХОЗЛ, кількість загострень за минулий рік, вищу виразність симптомів, високі рівні функціональних показників (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, приріст ОФВ<sub>1</sub>, SpO<sub>2</sub>, толерантність до фізичного навантаження за 6-ХТХ) високі рівні маркерів системного запалення та низький рівень профібротичного цитокіну ТФР- $\beta_1$ .

Ймовірно тривалість захворювання впливає на формування фібротичних змін в тканинах легень, як результат – низький рівень показників ФЗД та високий рівень сироваткового маркера фіброзу – ТФР- $\beta_1$ . Очікувано, що хворі кластеру 2 мали вищий показник індексу «пачка/рік» ( $p = 0,017$ ), який, як було показано у попередньому підрозділі, має прямий кореляційний зв'язок з рівнем ТФР- $\beta_1$ .

Аналіз вищенаведених даних показав, що хворі кластеру 1 це хворі переважно з тяжким перебігом ХОЗЛ, які тривало знаходилися у стабільному стані. При індивідуальному аналізі було встановлено, що загострення хворих кластеру 1 здебільшого не потребували госпіталізації та були перенесені у всіх хворих більше року тому. У свою чергу кластер 2 склали хворі переважно з нетяжким перебігом ХОЗЛ, проте з вищою кількістю загострень за минулий рік. Так до кластеру 2 увійшло 5 хворих, які перенесли загострення більше 3 місяців тому, 7 хворих, які перенесли загострення більш ніж пів року тому, та 5 хворих у яких загострення було більше року тому.

Таблиця 4.9

## Рівні показників у кластерах хворих на ХОЗЛ

Показники	Кластери		p
	1, n = 20	2, n = 17	
стать: n (%)			
чоловіки,	18 (90,0)	15 (88,2)	0,863
жінки,	2 (10,0)	2 (11,8)	
Вік (роки)	65,1 ± 1,72	61,1 ± 5,6	0,771
Кількість загострень за минулий рік	1 [1– 2]	2 [1,5– 2,5]	0,018
mMRC, бали	2 [1– 2]	1 [1– 1,5]	0,025
Виразність кашлю, бали	2 [1– 2]	1 [1– 1]	0,023
Кількість мокротиння, бали	2 [1– 2]	1 [1– 2]	0,012
САТ, бали	20 [13–27]	13 [11–18]	0,021
CCQ домен «симптоми»	2,4 [2,1– 3,7]	2,1 [1,6– 3,1]	0,020
SGRQ домен «симптоми»	62,8 [49,3– 79,6]	46,1 [35,4– 59,4]	0,041
Сатурація	95,0 [94,0– 96,0]	97,0 [95,5– 97,5]	0,010
б-ХТХ	375,0 [350,0– 375,0]	450,0 [375,0– 475,0]	0,011
ОФВ <sub>1пост.</sub> (%)	45,2 ± 11,4	60,1 ± 18,1	0,009
ФЖЄЛ	80,5 ± 3,1	92,8 ± 3,7	0,015
приріст ОФВ <sub>1</sub> (л)	0,1 ± 0,07	0,32[0,15 ± 0,39]	0,000
САА (нг/мл)	247,5 [217,8– 406,3]	695,3 [502,6– 2980,1]	0,006
С-РП (мг/л)	4,8 [2,9– 3,9]	9,25 [5,6– 17,3]	0,017
ТФР-β <sub>1</sub> (пг/мл)	8511,9 [6198,3– 16384,6]	3664,8 [3293,7– 5199,3]	0,002

	1		
--	---	--	--

Вищу виразність симптомів у хворих кластеру 1 можна пояснити тим, що вони мали тяжчий перебіг ХОЗЛ.

Слід звернути увагу на виразність задишки за шкалою mMRC. Хоча хворі на ХОЗЛ, які тривало хворіють, досить часто пристосовуються до свого стану та вказують значно легший рівень задишки за шкалою mMRC, проте хворі, що увійшли до нашого дослідження, мали водночас вищий рівень ТФР- $\beta_1$  і більшу виразність задишки.

Оскільки до кожного з кластерів могли потрапити хворі, які відрізнялись за ступенем вентиляційних порушень та тяжкістю перебігу ХОЗЛ, то виникла необхідність індивідуального аналізу. Так, до хворих кластеру 1 належали 3 хворих з II ступенем вентиляційних порушень (рівень ОФВ<sub>1</sub> у цих хворих становив >55% належного, тобто був більш наближений до третього ступеню) та мали наступні рівні маркерів: С-РП склав  $5,3 \pm 0,6$  мг/л; САА –  $541,6 \pm 31,6$  нг/мл; ТФР- $\beta_1$  –  $9705,9 \pm 531,5$  пг/мл). 12 хворих з III ступенем вентиляційних порушень (С-РП –  $5,6 \pm 1,8$  мг/л; САА –  $430,3 \pm 90,5$  нг/л; ТФР- $\beta_1$  –  $11550,4 \pm 835,2$  пг/мл) та 5 хворих з IV ступенем (С-РП –  $6,2 \pm 1,85$  мг/л; САА –  $207,1 \pm 23,3$  нг/л; ТФР- $\beta_1$  –  $16217,5 \pm 1137,8$  пг/мл). За результатами рівнів маркерів у хворих кластеру 1 спостерігається зростання рівня маркеру фіброзування у залежності від ступеню вентиляційних порушень. Рівень С-РП не залежав від ступеню вентиляційних порушень. Рівень САА у хворих з II та III ступенем вентиляційних порушень не відрізнявся, проте у хворих з IV ступенем вентиляційних порушень був більш ніж удвічі нижчим ніж у хворих з II та III ступенями. Тобто, рівень САА відображає затухання запальних процесів у хворих з дуже тяжким порушенням вентиляційної функції легень.

Серед хворих кластеру 2 було 3 хворих з I ступенем вентиляційних порушень (С-РП –  $7,6 \pm 2,0$  мг/л; САА –  $225,6 \pm 42,5$  нг/л; ТФР- $\beta_1$  –  $4324,1 \pm 678,6$  пг/мл), 7 хворих з II ступенем вентиляційних порушень (С-РП

–  $12,3 \pm 2,4$  мг/л; САА –  $478,8 \pm 90,5$  нг/л; ТФР- $\beta_1$  –  $5408,3 \pm 735,3$  пг/мл) та 7 хворих з III ступенем С-РП –  $12,9 \pm 2,3$  мг/л; САА –  $2027,5 \pm 290,5$  нг/л; ТФР- $\beta_1$  –  $7584,7 \pm 637,1$  пг/мл).

40 % хворих кластеру 2, також мали тяжкий перебіг ХОЗЛ проте високий рівень маркерів системного запалення. При індивідуальному аналізі було виявлено, що високий рівень маркерів запалення, ймовірно, спричинений частими загостреннями за минулий рік та часом, який пройшов з моменту останнього загострення.

#### **4.5 Діагностична значущість рівнів САА та ТФР- $\beta_1$ у диференційній діагностиці ступенів тяжкості перебігу ХОЗЛ.**

Враховуючи результати кластерного аналізу, а також тенденцію до персоніфікації терапії для хворих на ХОЗЛ, вважалось необхідним проаналізувати рівні біомаркерів у залежності від ступеня вентиляційних порушень (табл. 4.10).

У хворих з I ступенем вентиляційних порушень рівні САА та ТФР- $\beta_1$  були найнижчими та при II ступені вони мали лише тенденцію до підвищення, при III ступені – вони досягли найвищих показників, а у хворих з IV ступенем вентиляційних порушень спостерігалися найвищі значення маркера фіброзу та низькі маркера запалення. Це можна пояснити тим, що у хворих з II та III ступенями вентиляційних порушень активується системний запальний процес, а у хворих з IV ступенем вентиляційних порушень – запальні процеси затухають. Процеси фіброзування поступово наростають від I до IV ступеня тяжкості ХОЗЛ (див. табл. 4.10).

Таким чином ознакою найтяжчого перебігу ХОЗЛ є посилення процесів фіброзування на тлі послаблення процесів запалення. Отримані результати дають змогу заключити, що для оцінки ступеня тяжкості перебігу ХОЗЛ недостатньо лише оцінки рівня ОФВ1, оскільки виразність

вентиляційних порушень не відображає ступінь і характер морфологічних змін у дихальних шляхах.

Таблиця 4.10

**Рівні досліджуваних маркерів у залежності від ступенів тяжкості  
бронхообструкції**

Ступінь бронхообструкції згідно з GOLD	Рівні маркерів (M ± m)	
	САА, нг/мл	ТФР-β <sub>1</sub> , пг/мл
I (n = 3)	225,6 ± 42,5	4456,8 ± 678,6
II (n = 10)	384,9 ± 86,6	6432,2 ± 361,1
III (n = 19)	1251,6 ± 326,1	9434,6 ± 674,4
IV (n = 5)	207,1 ± 23,3	16217,5 ± 1137,8
контрольна група	182,3 ± 8,7	2503,8 ± 190,1
p <sub>I-II</sub>	0,512	0,143
p <sub>II-III</sub>	0,029	0,032
p <sub>III-IV</sub>	0,015	0,011
p <sub>I-к</sub>	0,004	0,002
p <sub>II-к</sub>	0,006	0,001
p <sub>III-к</sub>	0,001	0,000
p <sub>IV-к</sub>	0,025	0,000

Рівні досліджуваних маркерів у залежності від ступеню бронхообструкції можна розподілити наступним чином: при рівні САА – 237,1–262,5 нг/мл та ТФР-β<sub>1</sub> в межах 2170,175–4693,55 пг/мл, діагностують I ступінь вентиляційних порушень, якщо рівень САА становить 262,5–355,7 нг/мл при рівні ТФР-β<sub>1</sub> в межах 5725,8–7976,1 пг/мл, діагностують II ступінь, якщо рівень САА становить 355,75–967,21 нг/мл при рівні ТФР-β<sub>1</sub> в межах 7153,2–14428,6 пг/мл, діагностують III ступінь, якщо рівень САА становить 154,7–237,1 нг/мл при рівні ТФР-β<sub>1</sub> в межах 15791,2–37527,6 пг/мл, діагностують IV ступінь тяжкості.

Встановлено, що при пограничних значеннях ОФВ<sub>1</sub> (між II та III, а також між III та IV ступенями вентиляційних порушень) більш високий рівень ТФР-β<sub>1</sub> та більш низький рівень САА будуть вказувати на тяжчий перебіг ХОЗЛ. У залежності від цього і підбір терапії для хворого може бути скоригованим.

Використання маркера фіброзу ТФР-β<sub>1</sub> у сполученні із маркером системного запалення – САА, дозволяє отримати найбільш достовірні дані, для індивідуалізації тактики ведення хворих відповідно до рівня тяжкості перебігу захворювання. Так, наявність у хворого з тяжким перебігом ХОЗЛ рівня ТФР-β<sub>1</sub> в межах 14428,6–37527,6 пг/мл (незалежно від рівня маркерів системного запалення) свідчить про необхідність призначення у першу чергу бронходилататорів тривалої дії. Якщо ж у хворого з тяжким перебігом ХОЗЛ рівень ТФР-β<sub>1</sub> становить 5725,8–7976,1 пг/мл, такому хворому більш обґрунтоване призначення ІГКС.

Якщо за рівнем ОФВ<sub>1</sub> до проби з бронхолітиком у хворого ступінь тяжкості ХОЗЛ відповідає III ступеню, після проби II, а рівні маркерів відповідають III ступеню тяжкості за GOLD (рівень САА – 1251,6 ± 326,1 нг/мл, рівень ТФР-β<sub>1</sub> – 9434,6 ± 674,4 пг/мл), то необхідно віддавати перевагу III стадії. Так само і при диференційній діагностиці III та IV ступеню тяжкості ХОЗЛ, якщо рівень САА – 207,1 ± 23,3 нг/мл, рівень ТФР-β<sub>1</sub> – 20017,5 ± 1137,8 пг/мл то діагностуємо дуже тяжкий перебіг.

*Клінічний випадок. Хворий Н., 59 років, на момент огляду скаржиться на задишку при помірному фізичному навантаженні та кашель з виділенням невеликої кількості слизового харкотиння, переважно зранку.*

*Вважає себе хворим протягом 10 років, коли у ранковий час кашель з виділенням невеликої кількості слизового харкотиння.*

*Через три роки почав відчувати задишку при фізичному навантаженні (частіше при підйомі вгору. На той час кував вже 35 років (по 20 цигарок на день). Після дообстеження був встановлений діагноз ХОЗЛ. Постійно ліків не приймав, користувався сальбутамолом за потребою. Останнім часом*

відчував наростання задишки при фізичному навантаженні. За останній рік хворий переніс одне загострення, яке не потребувало госпіталізації. Протягом останніх двох місяців хворий постійно приймає формотеролу фумарат (24 мкг) двічі на день.

Сума балів за анкетною САТ становить 22 бали, виразність задишки за шкалою mMRC – 2 бали.

Об'єктивно: шкіра та видимі слизові оболонки звичайного кольору, периферичних набряків немає. Частота дихальних рухів у спокої – 18 за 1 хвилину. Над легенями – ослаблене дихання, поодинокі сухі хрипи. Тони серця незначно ослаблені, ритм правильний, частота серцевих скорочень – 86 ударів за 1 хвилину. Живіт м'який, безболісний. Печінка та селезінка не збільшені.

Згідно з результатами спірографічного дослідження рівень  $ОФВ_1$  до проведення фармакологічної проби становить 47,2% належн., рівень  $ФЖЄЛ$  – 98,9% належн., співвідношення  $ОФВ_1/ФЖЄЛ = 0,36$ ; після прийому 400 мкг сальбутамолу показники становлять 53,8% належн., 101,2% та 0,39 відповідно; зворотність бронхіальної обструкції складає 6,6%.

Сироватковий рівень САА становить 1207,35 нг/мл, а рівень  $ТФР-β_1$  – 8417,2 нг/мл.

Клінічний діагноз: хронічне обструктивне захворювання легень клінічна група D, II ступінь вентиляційних порушень.

Згідно з нашими даними, оскільки рівень  $ОФВ_1$  до проби з бронхолітиком у хворого був <50 % (47,2 %) належної величини, тобто це III ступінь вентиляційних порушень ХОЗЛ, а постановка діагнозу хворому проводиться за рівнем  $ОФВ_1$  після проби з бронхолітиком, який становив > 50% (53,8%), що відноситься до II ступеня вентиляційних порушень. Рівні  $ТФР-β_1$  та САА, згідно отриманих даних, відповідають III ступеню вентиляційних порушень. Тобто хворий потребує призначення інгаляційних глюкокортикостероїдів, (які не показані хворим з II ступенем вентиляційних порушень), що може суттєво вплинути на перебіг хвороби. Отже даному



*хворому були призначені ІГКС та призначений повторний візит через 6 місяців.*

Таким чином, якщо за рівнем  $ОФВ_1$  до проби у хворого ступінь тяжкості ХОЗЛ відповідає III, після проби II, а рівні маркерів відповідають III ступеню вентиляційних порушень, то необхідно віддавати перевагу III ступеню. Так само і при диференційній діагностиці III чи IV ступеню тяжкості тяжкості ХОЗЛ.

Отже, проведений аналіз показав, що рівні маркерів САА та ТФР- $\beta_1$  у стабільну фазу патологічного процесу у хворих на ХОЗЛ вищі, ніж у здорових осіб та можуть бути додатковими критеріями тяжкості перебігу ХОЗЛ.

Зв'язок з тяжкістю перебігу ХОЗЛ встановлено лише з рівнем САА. Високий сироватковий рівень ТФР- $\beta_1$  може відображати виразність незворотного компонента бронхообструкції у хворих на ХОЗЛ.

У хворих з частими загостреннями хвороби у минулому році спостерігається підвищення рівня маркерів системного запалення, тоді як у хворих з нечастими загостреннями за минулий рік вищою виявляється виразність процесів фіброзування.

Тривале тютюнове навантаження призводить до підвищення рівня профібротичного цитокіну та не впливає на рівень маркерів запалення.

За результатами кластерного аналізу були виділені дві когорти хворих: одна – з високою виразністю симптомів, низькими функціональними показниками ( $ОФВ_1 \leq 50\%$  належної величини), низькими рівнями маркерів системного запалення та високим рівнем ТФР- $\beta_1$ ; інша когорта – з низькою виразністю симптомів, високими функціональними показниками ХОЗЛ ( $ОФВ_1 \geq 50\%$  належної величини), високими рівнями маркерів системного запалення та низьким рівнем ТФР- $\beta_1$ . Отримані результати можуть бути використані для персоніфікації лікувальної програми для хворого. Так, наявність у хворого з тяжким перебігом ХОЗЛ високого рівня ТФР- $\beta_1$  (незалежно від рівня маркерів системного запалення) свідчить про

необхідність призначення у першу чергу бронходилататорів тривалої дії, аніж ІГКС, які ще більшою мірою можуть посилити процеси фіброзування. Якщо ж у хворого з тяжким перебігом ХОЗЛ індивідуально рівень ТФР- $\beta_1$  низький, такому хворому більш обґрунтоване призначення ІГКС.

**Матеріали розділу викладені у наступних наукових виданнях:**

1 Михайліченко, Д. С. Рівень сироваткового амілоїду А у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Д. С. Михайліченко // Вісник наукових досліджень. – 2016. – № 3.– С. 25–26.

2 Перцева, Т. О. Сироватковий рівень трансформуючого фактора росту- $\beta_1$  у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та його взаємозв'язок з клініко-функціональними показниками / Т. О. Перцева, Д. С. Михайліченко // Український пульмонологічний журнал. – 2016. – № 4.– С. 33–36.

3 Pertseva, T. O. Changes in systemic inflammation markers and severity of symptoms in chronic obstructive pulmonary disease patients receiving adequate basic therapy / T. O. Pertseva, D. S. Mihailichenko // The Pharma Innovation Journal. – 2017. – Vol. 6 (2). – P. 93–96.

4 Михайліченко, Д. С. Рівень системного запалення у хворих на ХОЗЛ в залежності від ступеня вентиляційних порушень / Д. С. Михайліченко // Актуальні питання внутрішньої медицини : тези наук. доп. наук.-практ. конф., (Дніпропетровськ, 18–19 травня 2016 р.). – Дніпропетровськ, 2016. – С. 215.

5 Михайліченко Д. С. Трансформуючий фактор росту- $\beta_1$  як маркер незворотньої бронхообструкції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Д. С. Михайліченко // Актуальні питання внутрішньої медицини: Тези наукових доповідей науково-практичної конференції. – м. Дніпропетровськ, 17–18 травня 2017 р. – Дніпропетровськ, 2017. – С. 215.

6 Levels of serum amyloid A (SAA) and C-reactive protein (CRP) in stable COPD patients and its relationship with disease severity / T. Pertseva,

D. Mihailichenko // 20th ERS Annual Congress Milan, Italy, 9–13 September 2017: Abst. – Milan, 2017. – PA3605.

7 Pertseva, T. Relationship between level of transforming growth factor (TGF) beta 1 and severity of systemic inflammation in COPD patients / T. Pertseva, D. Mihailichenko // 20th ERS Annual Congress Milan, Italy, 9–13 September 2017: Abst. – Milan, 2017. – Publ. PA3602.

## РОЗДІЛ 5

### **ВПЛИВ АДЕКВАТНОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ НА ВИРАЗНІСТЬ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ТА РІВЕНЬ МАРКЕРІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ, МАРКЕРУ ФІБРОЗУВАННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

Найголовнішою метою лікаря у веденні хворого на ХОЗЛ є досягнення тривалої стабілізації перебігу хвороби, сповільнення прогресування симптомів, розвитку життєво небезпечних ускладнень та стрімкого падіння якості життя хворих [16, 59]. Одним з кроків до досягнення цієї мети є вчасне призначення базисної медикаментозної терапії відповідно до тяжкості перебігу захворювання [43].

Для моніторингу ефективності терапії ХОЗЛ важливою є інтегральна оцінка стану хворого, рекомендована Глобальною ініціативою з ХОЗЛ [81, 82].

Особливу увагу слід приділити динаміці не лише клініко-функціональних змін, а і динаміці маркерів системного запалення та маркеру фіброзування на етапі спостереження хворих, аби отримати додаткову інформацію про стабільність стану хворого та адекватність реагування його організму на коректну медикаментозну терапію. Згідно з літературними даними, додатковим критерієм ефективності медикаментозної терапії у хворих на ХОЗЛ може бути позитивна динаміка рівнів маркерів системного запалення [169, 172]. Варто зазначити, що навіть у стабільну фазу патологічного процесу маркери системного запалення залишаються підвищеними у хворих на ХОЗЛ порівняно зі здоровими особами [144, 145], в той же час вони можуть нормалізуватися під впливом лікування згідно тяжкості перебігу захворювання [147].

У літературі зустрічаються дані багатьох досліджень, у яких було досліджено динаміку рівнів маркерів системного запалення в період

загострення та після стабілізації стану хворого, проте, лише невелика кількість досліджень були присвячені визначенню динаміки маркерів системного запалення у стабільну фазу захворювання на тлі базисної терапії [4, 6, 7]. Також, на сьогодні, багато уваги приділяється персоніфікованій терапії у хворих на ХОЗЛ [111, 112, 113]. Важливе місце у розробці індивідуальних схем лікування займають саме рівні біомаркерів. У літературі є інформація про динаміку рівня СРП у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу, але про динаміку рівнів САА та ТФР- $\beta_1$  дані майже відсутні.

У залежності від прийому базисної терапії хворі підгрупи D були розподілені на дві підгрупи: підгрупу 1D склали 23 хворих (чоловіків – 21 (91,3 %), жінок – 2 (8,7 %), середній вік становив  $63,2 \pm 1,18$  року, які тривало приймали адекватну терапію (14 (60,8 %) хворих з III та 4 (17,4 %) хворих з II ступенем вентиляційних порушень приймали комбінацію інгаляційного кортикостероїду (ІГКС) з бета-2 агоністом тривалої дії (БАТД) (сальметерол/флютиказон 50/250 мкг по одній інгаляційній дозі двічі на день), 3 (13 %) хворих з II ступенем вентиляційних порушень приймали холінолітик тривалої дії (тіотропію бромід у дозі 18 мкг один раз на добу), 2 (8,8 %) хворих з II ступенем вентиляційних порушень приймав БАТД (формотеролу фумарат 12 мкг по одній інгаляційній дозі 2 рази на добу); підгрупу 2D – 14 хворих (чоловіків було 12 (85,7 %), жінок – 2 (14,3 %) ( $p = 0,863$  порівняно з хворими підгрупи 1) середній вік становив  $64,2 \pm 1,88$  роки ( $p = 0,734$  порівняно з хворими підгрупи 1), які отримували лише бета агоніст короткої дії (сальбутамол 100 мкг по дві інгаляційні дози за потребою). Отриманні дані порівнювались з первинними даними та з результатами у осіб контрольної групи. Саме результати змін показників системного запалення та фіброзування стали підґрунтям аналізу, представленого у цьому розділі дисертаційної роботи.

### 5.1. Визначення діагностичної значущості рівнів маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ у динаміці на тлі адекватної медикаментозної терапії

Порівняння даних у хворих підгруп 1D та 2D на візиті 1 наведено у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

#### Рівні показників у підгрупах хворих на ХОЗЛ на візиті 1

Показники	Підгрупи хворих		p
	1D, n = 20	2D, n = 17	
стать: n (%) чоловіки, жінки,	18 (90,0) 2 (10,0)	15 (88,2) 2 (11,8)	0,863
Вік (роки)	65,1 ± 1,72	61,1 ± 5,6	0,771
mMRC, бали	2 [1– 2]	1 [1– 1,5]	0,025
Виразність кашлю, бали	2 [1– 2]	1 [1– 1]	0,023
Кількість мокротиння, бали	2 [1– 2]	1 [1– 2]	0,012
САТ, бали	20 [13–27]	13 [11–18]	0,021
CCQ домен «симптоми»	2,4 [2,1– 3,7]	2,1 [1,6– 3,1]	0,020
SGRQ домен «симптоми»	62,8 [49,3– 79,6]	46,1 [35,4– 59,4]	0,041
ОФВ <sub>1пост.</sub> (%)	45,2 ± 11,4	60,1 ± 18,1	0,009
САА (нг/мл)	247,5 [217,8– 406,3]*	695,3 [502,6– 2980,1]*	0,006
СРП(мг/л)	4,8 [2,9– 3,9]	9,2 [5,6– 17,3]*	0,017
ТФР-β <sub>1</sub> (пг/мл)	8511,9 [6198,3– 16384,6] *	3664,8 [3293,7– 5199,3] *	0,002

Примітка:\* – p<0,05 порівняно з контрольною групою.

Аналіз отриманих даних показав, що на візиті 1 хворі обох підгруп були порівняні за віком, статевим складом, проте достовірно відрізнялись за виразністю симптомів, рівнем ОФВ<sub>1</sub> та рівнями маркерів (СРП, САА та ТФР- $\beta_1$ ).

За три місяці спостереження у хворих підгрупи 1D спостерігалось зниження виразності симптомів ХОЗЛ за результатами опитувальників САТ та ССQ (домен «симптоми») ( $p = 0,032$  та  $p = 0,011$  відповідно). Виразність задишки, кашлю та кількість мокротиння, хоча і дещо знизилась протягом періоду спостереження, проте статистично не достовірно.

Рівень ОФВ<sub>1</sub> у хворих підгрупи 1D в динаміці не змінився. Щодо динаміки маркерів системного запалення, рівень С-РП у хворих підгрупи 1D достовірно знизився на візиті 2 порівняно з початковими показниками ( $p = 0,024$ ) та не відрізнявся від цього показника у осіб контрольної групи ( $p = 0,432$ ). Рівень С-РП, на фоні терапії став нижче загальноприйнятих референтних значень та наблизився до рівня 3 мг/л (табл. 5.3), що може бути сприятливим прогностичним показником, оскільки за даними деяких досліджень у хворих на ХОЗЛ з відносно високим рівнем С-РП ( $> 3$  мг/л) частота госпіталізацій та смертність вище, ніж у хворих з рівнем С-РП  $< 3$  мг/л [11].

На відміну від С-РП значущої динаміки змін рівня САА у хворих підгрупи 1D виявлено не було (див. табл. 5.3). Рівень САА, хоча суттєво і не знизився, проте досяг рівня цього показника у осіб контрольної групи ( $p = 0,241$ ).

Сироватковий рівень маркеру фіброзування на тлі лікування став достовірно нижче, ніж на візиті 1 ( $p = 0,043$ ), проте не досяг рівня ТФР- $\beta_1$  осіб контрольної групи ( $p = 0,012$ ). Незважаючи на те, що рівень маркеру фіброзування залишався підвищеним, проте той факт, що на тлі лікування отримали достовірне зниження рівня ТФР- $\beta_1$ , може вказувати на сповільнення процесів фіброзування (див. табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Динаміка виразності симптомів, показників виразності системного запалення та фіброзування у хворих підгрупи 1D**

Показники	Підгрупа 1D (n = 20)		Контрольна група	p
	на візиті 1	на візиті 2		
Виразність задишки за mMRC, бали	2 [1– 2]	1 [1–2]	–	0,248
Виразність кашлю, бали	2 [1– 2]	1 [1– 2]	–	0,214
Кількість мокротиння, бали	2 [1– 2]	1 [1– 1,5]	–	0,151
САТ, бали	20 [13–27]	14 [10–16]	–	0,032
CCQ домен «симптоми»	2,4 [2,1– 3,7]	1,8 [1,5– 2,3]	–	0,011
SGRQ домен «симптоми»	62,8 [49,3– 79,6]	51,5 [44,3–57,3]	–	0,681
ОФВ <sub>1</sub> пост. (%)	45,2 ± 11,43	47,3 ± 9,1	–	0,651
СРП (мг/л)	4,9 [3,9– 5,6]	3,24 [2,49– 3,81]	4,8 [2,9– 3,9]	p <sub>1B-2B</sub> = 0,024 p <sub>1B-K</sub> = 0,027 p <sub>2B-K</sub> = 0,819
САА (нг/мл)	247,5 [217,8– 406,3]	220,36 [175,42– 279,83]	190,79 [163,93– 200,57]	p <sub>1B-2B</sub> = 0,479 p <sub>1B-K</sub> = 0,002 p <sub>2B-K</sub> = 0,019
ТФР-β <sub>1</sub> (пг/мл)	10845,2 [6198,3– 16384,6]	8694,4 [6959,6 – 11464,2]	2620,5 [2267,7– 2976,2]	p <sub>1B-2B</sub> = 0,345 p <sub>1B-K</sub> = 0,001 p <sub>2B-K</sub> = 0,001



Як відомо з попереднього розділу серед хворих підгрупи 1D були хворі з різними ступенями вентиляційних порушень, тому вважалось необхідним провести індивідуальний аналіз динаміки рівнів маркерів запалення та фіброзування з урахуванням рівня ОФВ<sub>1</sub>.

При індивідуальному аналізі рівнів маркерів у хворих підгрупи 1D встановлено, що у 3 хворих з II ступенем вентиляційних порушень (рівень ОФВ<sub>1</sub> у цих хворих становив > 55 % належного, тобто був більш наближений до третього ступеню) та мали наступні рівні маркерів на візиті 1: С-РП склав  $8,3 \pm 0,69$  мг/л; САА –  $541,6 \pm 31,6$  нг/мл; ТФР- $\beta_1$  –  $9705,9 \pm 531,5$  пг/мл). На візиті 2 рівні маркерів були наступними: С-РП склав  $5,3 \pm 1,63$  мг/л ( $p=0,015$  порівняно з візитом 1); САА –  $397,2 \pm 87,1$  нг/мл ( $p = 0,213$ ); ТФР- $\beta_1$  –  $8612,3 \pm 932,2$  пг/мл ( $p = 0,587$ ). При достовірному зниженні рівня СРП на тлі лікування, рівень САА не змінився, тобто оцінки динаміки виразності системного запалення за рівнем С-РП у хворих на ХОЗЛ може бути недостатньо.

Серед хворих з III ступенем вентиляційних порушень у 7 хворих спостерігалось значне підвищення рівня ТФР- $\beta_1$ , на тлі низьких рівнів САА та С-РП. Так, у цих хворих рівень ТФР- $\beta_1$  становив  $16268,7 \pm 2334,1$  пг/мл, проте за період спостереження його рівень знизився до  $10932 \pm 482,9$  пг/мл ( $p=0,021$  порівняно з візитом 1). У інших 5 хворих підгрупи 1D рівень маркеру фіброзування становив  $4889,7 \pm 354,9$  пг/мл і у динаміці достовірно не змінився ( $p = 0,438$ ). Ці 8 хворих тривало дотримувалися рекомендацій лікаря та не мали загострень за поточний рік. Тобто, лише у 7 (35 %) хворих підгрупи 1D відбулося достовірне зниження рівня ТФР- $\beta_1$  на тлі отримувано терапії.

Слід зазначити, що у 5 хворих з IV ступенем вентиляційних порушень, які належали до підгрупи 1D зниження рівні маркерів фіброзування та запалення у динаміці не змінилися.

Отже, у хворих з II та III ступенем вентиляційних порушень, за умов тривалого перебування у стабільному стані та постійного прийому терапії

(ІГКС + бета-2-агоніст тривалої дії), відбувається зниження маркерів системного запалення, проте рівень маркеру фіброзування у динаміці не змінюється. У хворих з ІV ступенем аналогічної динаміки не спостерігається, ймовірно, таким хворим було б достатньо призначення лише бронходилататорів тривалої дії.

Щодо динаміки показників у хворих підгрупи 2D, то за період спостереження знизилася виразність симптомів ХОЗЛ за опитувальниками САТ та SGRQ, рівень задишки за шкалою mMRC в динаміці не змінився. Достовірного підвищення  $ОФВ_1$  за період спостереження, також не було встановлено (табл. 5.4).

Рівень С-РП у хворих підгрупи 2D, через три місяці терапії (на візиті 2) достовірно знизився порівняно з початковим показником, проте не досяг рівня цього показника у осіб контрольної групи. Медіанне значення САА у хворих підгрупи 2D в динаміці статистично достовірно знизилося порівняно з початковим показником. Незважаючи на те, що рівень САА знизився більш ніж удвічі, від початкового рівня, проте він не досяг рівня показника у осіб контрольної групи (див. табл. 5.4). Враховуючи отримані дані, варто відмітити, що показник САА набагато повільніше реагує на терапію, ніж С-РП. Ймовірно, для оцінки виразності системного запалення на тлі лікування недостатньо лише рівня С-РП.

Цікавим є той факт, що на фоні зниження рівнів маркерів системного запалення рівень маркеру фіброзування навпаки підвищився, причому майже удвічі ( $p = 0,003$ ). Це можна пояснити тим, що за рівнем вентиляційних порушень це були хворі з переважно II та III ступенями, і високий рівень маркеру фіброзування, ймовірно свідчить про прогресування фіброзних змін в тканинах легень. Проте, при індивідуальному аналізі було встановлено, що не у всіх хворих рівень ТФР- $\beta_1$  зріс порівняно з початковим показником.

Так, індивідуальний аналіз показав, що серед хворих підгрупи 2D було 3 хворих з I ступенем вентиляційних порушень у яких рівні маркерів у динаміці достовірно не змінились.

Таблиця 5.4

**Динаміка виразності симптомів та системного запалення у хворих  
підгрупи 2D**

Показники	Підгрупа 2D (n = 17)		Контрольна група	p
	на візиті 1	на візиті 2		
Виразність задишки за mMRC, бали	1 [1– 1,5]	1 [1–2]	–	0,479
Виразність кашлю, бали	1 [1– 1]	1 [1– 1]	–	0,345
Кількість мокротиння, бали	1 [1– 2]	1 [1– 2]	–	0,636
САТ, бали	14 [11–18]	12 [10–18]	–	0,015
CCQ домен «симптоми»	2,1 [1,6– 3,1]	2,3 [2,0– 2,4]	–	0,223
SGRQ домен «симптоми»	46,1 [35,4– 59,4]	38,6 [31,7– 46,5]	–	0,411
ОФВ <sub>1</sub> % належного	60,11±18,19	61,2±16,2	–	0,789
СРП, мг/л	9,2 [5,6– 17,3]	4,9 [4,3– 6,8]	4,8 [2,9– 3,9]	p <sub>1B-2B</sub> = 0,001 p <sub>1B-K</sub> = 0,000 p <sub>2B-K</sub> = 0,012
САА, нг/мл	695,3 [502,6– 2980,1]	247,7 [227,3– 329,4]	190,7 [163,9– 200,5]	p <sub>1B-2B</sub> = 0,026 p <sub>1B-K</sub> = 0,000 p <sub>2B-K</sub> = 0,032
ТФР-β <sub>1</sub> , пг/мл	3664,8 [3293,7 – 5199,3]	6250,0 [4717,6 – 14581,9]	2620,50 [2267,74– 2976,20]	p <sub>1B-2B</sub> = 0,003 p <sub>1B-K</sub> = 0,000 p <sub>2B-K</sub> = 0,001

У 7 хворих підгрупи 2D з II ступенем вентиляційних порушень рівень ТФР- $\beta_1$  становив  $5408,3 \pm 735,3$  пг/мл, при цьому рівні маркерів запалення були високими, так рівень С-РП становив  $12,3 \pm 2,4$  мг/л, САА –  $1036,4 \pm 167,4$  нг/мл. У динаміці у цих хворих спостерігалось зниження рівнів маркерів запалення (С-РП  $6,2 \pm 2,1$  мг/л ( $p = 0,035$  порівняно з візитом 1), САА –  $441,9 \pm 178,2$  нг/мл ( $p = 0,003$ )), але підвищення рівня маркеру фіброзування (ТФР- $\beta_1$  на візиті 2 становив ( $p=0,017$  порівняно з візитом 1)).

Також, на візиті 1 було 4 хворих з III ступенем вентиляційних порушень та рівнем ТФР- $\beta_1$  –  $13959,4 \pm 448,4$  пг/мл, який був значно вищий ніж у хворих контрольної групи ( $p=0,000$ ), та у динаміці достовірно не змінився і на візиті 2 становив  $10393,1 \pm 773,0$  пг/мл ( $p = 0,436$  порівняно з візитом 1). У цих 4 хворих рівні маркерів запалення на візиті 1 були високими, так рівень С-РП становив  $12,8 \pm 5,5$  мг/л, САА –  $1645,2 \pm 231,2$  нг/мл та достовірно знизилась у динаміці. На візиті 2 рівень С-РП становив  $5,3 \pm 1,23$  мг/л, САА –  $648,2 \pm 84,1$  нг/мл. Отже, у деяких хворих під впливом терапії маркери системного запалення знижуються, але рівень маркеру фіброзування залишається підвищеним, що може свідчити про подальше прогресування незворотних змін бронхіальної прохідності.

Тобто, у хворих, які за останні пів року переносили загострення відбувається нормалізація рівнів маркерів системного запалення, проте зростає рівень маркеру фіброзування.

При порівнянні показників виразності симптомів ХОЗЛ та виразності системного запалення обох підгруп на візиті 2 було виявлено, що за три місяці адекватної терапії рівень симптомів у хворих підгрупи 2D досяг рівня показників підгрупи 1D. За критерієм Манна-Уїтні обидві підгрупи на візиті 2 були порівняні за виразністю задишки за шкалою mMRC ( $p = 0,236$  між підгрупами на візиті 2), виразністю симптомів ХОЗЛ за анкетами CAT ( $p = 0,267$ ) та SGRQ (домен «симптоми») ( $p = 0,643$ )).

Проаналізувавши динаміку рівнів маркерів у загалом у обох підгрупах можна зробити висновок, що за даними динаміки змін рівнів маркерів

системного запалення на тлі терапії рівень С-РП достовірно знизився у 32 (87 %) хворих, рівень САА знизився у 26 (70) % хворих. У жодного з хворих не відмічалось зростання рівнів маркерів системного запалення. Рівень маркеру фіброзування у 22 (62 %) хворих не змінився за три місяці спостереження, а у 15 (38 %) хворих рівень маркеру фіброзування достовірно підвищився ( $p = 0,004$ ) порівняно з початковим показником.

Незважаючи на те, що хворі підгрупи 2D протягом трьох місяців отримували терапію ХОЗЛ, що відповідала тяжкості перебігу хвороби, рівні маркерів С-РП та САА у них хоча і суттєво знизилася, проте, все одно залишалися вищими, ніж у хворих підгрупи 1D ( $p = 0,011$ ,  $p = 0,023$  відповідно).

З вищенаведених даних можна зробити висновок, що при оцінці діагностичної значущості рівнів маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ у динаміці їх спостереження на тлі адекватної медикаментозної терапії виявилось, що вже через 3 місяці після корекції лікування (на візиті 2) рівень С-РП в цілому у хворих підгруп 1D та 2D достовірно знизився на візиті 2 порівняно з початковими показниками. У хворих підгрупи 1D не відрізнявся від цього показника у осіб контрольної групи ( $p = 0,432$ ) та став нижче загальноприйнятих референтних значень та наблизився до рівня 3 мг/л. проте не досяг рівня цього показника у осіб контрольної групи. У хворих підгрупи 2D, рівень С-РП теж достовірно знизився порівняно з початковим показником, проте не досяг рівня цього показника у осіб контрольної групи.

За даними нашого дослідження на відміну від С-РП значущої динаміки змін рівня САА у хворих підгрупи 1D виявлено не було. Рівень САА, хоча суттєво і не знизився, проте досяг рівня цього показника у осіб контрольної групи ( $p = 0,241$ ). У хворих підгрупи 2D рівень САА знизився більш ніж удвічі, від початкового рівня, проте не досяг рівня цього показника у осіб контрольної групи. Враховуючи отримані дані, варто відмітити, що показник САА набагато повільніше реагує на терапію, ніж С-РП.

Сироватковий рівень маркеру фіброзування на тлі лікування став достовірно нижче, ніж на візиті 1 ( $p = 0,043$ ), проте не досяг рівня ТФР- $\beta_1$  осіб контрольної групи ( $p = 0,012$ ). Незважаючи на те, що рівень маркеру фіброзування залишався підвищеним, проте той факт, що на тлі лікування отримали достовірне зниження рівня ТФР- $\beta_1$ , може вказувати на сповільнення процесів фіброзування. У хворих кластеру 2 на тлі зниження рівнів маркерів системного запалення рівень маркеру фіброзування навпаки підвищився, причому майже удвічі ( $p = 0,003$ ). Це можна пояснити тим, що за рівнем вентиляційних порушень це були хворі з переважно II та III ступенями, і високий рівень маркеру фіброзування, ймовірно свідчить про прогресування фіброзних змін в тканинах легень.

Отже, рівень ТФР- $\beta_1$  може бути додатковим критерієм тяжкості перебігу захворювання, але не показником ефективності терапії. Індивідуальний аналіз показав, що позитивна динаміка рівнів маркерів запалення та маркеру фіброзування досягається у хворих з II-III ступенем вентиляційних порушень, на тлі адекватної терапії та відсутності загострень протягом останнього року.

Таким чином, як показали отримані нами дані, діагностична значущість рівнів маркерів системного запалення може бути використана при оцінці стану хворих на ХОЗЛ. Встановлено, що хворі на ХОЗЛ з  $\text{ОФВ}_{1\text{пре}} \leq 50\%$  належної величини, а  $\text{ОФВ}_{1\text{пост}} \geq 50\%$  належної величини, повинні бути обстежені на виразність системного запалення шляхом визначення рівнів маркерів САА та С-РП. При підвищеному рівні маркерів системного запалення розглянути питання про додаткове призначення ІГКС.

#### **Матеріали розділу викладені у наступних наукових виданнях:**

1 Pertseva, T. O. Changes in systemic inflammation markers and severity of symptoms in chronic obstructive pulmonary disease patients receiving adequate basic therapy / T. O. Pertseva, D. S. Mihailichenko // The Pharma Innovation Journal. – 2017. – Vol. 6 (2). – P. 93–96.

2 Михайліченко, Д. С. Рівень системного запалення у хворих на ХОЗЛ в залежності від ступеня вентиляційних порушень / Д. С. Михайліченко // Актуальні питання внутрішньої медицини : тези наук. доп. наук.-практ. конф., (Дніпропетровськ, 18–19 травня 2016 р.). – Дніпропетровськ, 2016. – С. 215.

3 Levels of serum amyloid A (SAA) and C-reactive protein (CRP) in stable COPD patients and its relationship with disease severity / T. Pertseva, D. Mihailichenko // 20th ERS Annual Congress Milan, Italy, 9–13 September 2017: Abst. – Milan, 2017. – PA3605.

4 Pertseva, T. Relationship between level of transforming growth factor (TGF) beta 1 and severity of systemic inflammation in COPD patients / T. Pertseva, D. Mihailichenko // 20th ERS Annual Congress Milan, Italy, 9–13 September 2017: Abst. – Milan, 2017. – Publ. PA3602.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

ХОЗЛ є однією з надзвичайно значущих проблем сьогодення як у нашій країні, так і у сьому світі. Її актуальність обумовлена дуже високими показниками розповсюдженості, інвалідизації та смертності від цього захворювання [8, 13, 25, 45, 81]. Саме тому, постійно переглядаються і оновлюються клінічні рекомендації щодо ведення хворих на ХОЗЛ та вибору програми лікування для хворих у залежності від тяжкості перебігу хвороби [70, 80, 82].

В останні роки у визначенні особливостей перебігу хвороби, системних ефектів ХОЗЛ та моніторингу ефективності терапії значне місце займають біомаркери [11, 26, 47]. Особливу увагу дослідники приділяють біомаркерам системного запалення та фіброзування, адже вони відображають основні ланки патогенезу ХОЗЛ [49, 52, 71].

Не дивлячись на те, що існує досить багато маркерів запалення та постійно продовжується пошук «ідеального» маркера при ХОЗЛ, одним з доступних для визначення в клінічній практиці залишається СРП. Він є хоча і неспецифічним, але дуже чутливим клініко-лабораторним індикатором запалення [75, 106].

Іншим чутливим маркером є САА, білок гострої фази запалення, який на відміну від СРП продукується не тільки в печінці, але і безпосередньо в осередку запалення [131]. Майже відсутні роботи, в яких показаний рівень цього маркеру у стабільну фазу патологічного перебігу [139].

Інтерес також становить можливість неінвазивної діагностики фіброзу легеневої тканини та ремоделювання бронхіальної стінки за допомогою сироваткових біомаркерів. Так, TGF- $\beta_1$ , за результатами багатьох авторів, відіграє провідну роль у патогенезі фіброзу та емфіземи у при ХОЗЛ [137, 160, 162, 170].

Відсутня інформація про співвідношення рівнів маркерів системного запалення та фіброзування у хворих на ХОЗЛ.



На, сьогодні на думку багатьох вчених, важливим є індивідуальний підхід до терапії хворих на ХОЗЛ у залежності від конкретної клінічної ситуації [26, 39, 44, 66, 167]. Визначення біомаркерів може допомогти індивідуалізувати підборі терапії для хворого.

У ході дослідження нами була вивчена виразність системного запалення у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу за маркерами САА та С-РП, встановлений його взаємозв'язок з анамнестичними та клініко-функціональними показниками. Також, проведено порівняння діагностичної значущості маркерів системного запалення САА та С-РП у хворих на ХОЗЛ. У нашому дослідженні був визначений сироватковий рівень маркера фіброзування – ТФР- $\beta_1$ , як можливого показника незворотного компоненту бронхообструкції. Вперше досліджений взаємозв'язок між рівнями маркерів системного запалення (С-РП та САА), маркером фіброзування (ТФР- $\beta_1$ ) у хворих на ХОЗЛ та клінічним перебігом захворювання, ступенем вентиляційних порушень, кількістю загострень за минулий рік. Також нами була визначена можливість використання динаміки змін рівнів маркерів системного запалення (С-РП та САА) та фіброзування (ТФР- $\beta_1$ ) для моніторингу ефективності лікувальної тактики у хворих на ХОЗЛ.

Встановлено, що рівень С-РП у хворих на ХОЗЛ навіть у стабільну фазу патологічного процесу вищий ніж у здорових осіб з аналогічними гендерними та віковими показниками. Наші результати суттєво не відрізняються від даних інших дослідників [77, 84, 114, 123]. У метааналізі 14 досліджень, присвячених визначенню виразності системного запалення у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу, також підтверджено наявність високого рівня С-РП у хворих на ХОЗЛ порівняно зі здоровими особами [77].

Нами не підтверджено впливу ступеня вентиляційних порушень на рівень С-РП серед обстежених в цілому. Водночас у хворих з тяжким перебігом хвороби рівень С-РП був достовірно вищий, ніж у хворих з

нетяжким перебігом ( $p = 0,011$ ) і був пов'язаний з рівнем  $ОФВ_1$  ( $p = 0,012$ ). Отже С-РП може бути додатковим критерієм тяжкості перебігу хвороби у хворих на ХОЗЛ лише тяжкого перебігу. Ці дані співпадають з даними деяких досліджень [136]. Проте, у багатьох дослідженнях наведено протилежний результат [90, 91, 95,96]. Різні дані отримані у дослідженнях можуть бути пов'язані зрізними умовами. Так, є дослідження рівня С-РП у хворих на ХОЗЛ, які включали невелику кількість хворих, а саме до 50 осіб [43, 55, 57]. Одне з досліджень включало лише осіб чоловічої статі [55]. Ще одне дослідження, у якому визначали рівень С-РП у стабільних хворих, включало хворих з супутньою неконтрольованою артеріальною гіпертензією [56].

За даними нашого дослідження рівень С-РП залежав від кількості загострень за минулий рік та часу, який пройшов після останнього загострення. Встановлено, що часті загострення ХОЗЛ у минулому році призводять до більш значного підвищення рівня С-РП, порівняно з нечастими загостреннями. До того ж, хворі, які перенесли хоча б одне загострення за минулий рік, що потребувало госпіталізації, мали вищий рівень С-РП, ніж хворі, які перенесли загострення без госпіталізації. Іншими дослідниками було неодноразово показано, що рівень С-РП підвищується під час загострення та поступово нормалізується при закінченні фази загострення [97, 98, 99]. Аналогічно японським ученим Takemura та співавторами був встановлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем С-РП та кількістю загострень за минулий рік [138]. Також, Alavi з колегами, у повідомляли про те, що частота загострень впливає на рівень С-РП [25]. Ці дані та результати нашого дослідження не співпадають з результатами Halvani та колег, Pinto-Plata, які не виявили зв'язку між рівнем С-РП та кількістю загострень у хворих на ХОЗЛ [136, 137].

У дослідженні не було встановлено залежності рівня С-РП від інтенсивності тютюнового навантаження за рівнем пачка/рік. Ці результати підтверджені ще одним дослідженням, яке показало, що рівень С-РП

підвищується у хворих на ХОЗЛ не залежно від фактору куріння [69]. Проте більшість досліджень, підтверджують вплив куріння на високий рівень С-РП [68, 72, 101].

У літературі є дані, що виразність симптомів у хворих на ХОЗЛ у фазу загострення корелює з рівнем С-РП [140]. У нашому дослідженні у хворих у стабільну фазу патологічного перебігу теж простежувалась залежність рівня СРП від виразності симптомів. Так, у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ за результатами кореляційного зв'язку, виразність симптомів за опитувальниками САТ, ССQ, SGRQ впливала на підвищення рівня С-РП. У хворих з нетяжким перебігом ХОЗЛ спостерігалася тенденція до взаємозв'язку рівня СРП лише з виразністю кашлю, результатами анкети САТ та результатами опитувальника ССQ домен «симптоми» (див. табл. 3.4). Тобто висока виразність симптомів може вказувати на підвищення виразності системного запалення у хворого.

За результатами дисертаційного дослідження рівень С-РП серед хворих основної групи був пов'язаний зворотнім кореляційним зв'язком середньої сили з результатами 6-ХТХ ( $r = -0,383$ ,  $p = 0,030$ ). Дані кореляційного аналізу вказують на вплив виразності системного запалення на толерантність до фізичного навантаження. Щодо рівня сатурації кисню у обстежених хворих на ХОЗЛ, то було встановлено, що рівень С-РП був пов'язаний слабким, але достовірним зв'язком з рівнем сатурації лише після фізичного навантаження ( $r = -0,279$ ,  $p = 0,043$ ). Ці дані кореспондуються з даними інших досліджень [69, 35, 144].

Отже, щодо діагностичної значущості рівня С-РП у хворих на ХОЗЛ, досі залишається багато суперечливих питань, тому виникла необхідність визначення альтернативного маркера системного запалення.

У нашому дослідженні виразність системного запалення у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу оцінювалася не лише за рівнем С-РП, а і за рівнем менш вивченого біомаркера системного запалення – САА.

У нашому дослідженні рівень САА був вищий у хворих на ХОЗЛ, ніж у здорових осіб. На рівень САА впливала тяжкість перебігу ХОЗЛ. Цей факт був підтверджений ще двома авторами [84, 127].

Рівень САА дуже мало досліджувався саме у стабільних хворих на ХОЗЛ, частіше рівень цього показника у хворих визначали під час загострення хвороби. S. Vozinovski з колегами встановили, що САА може бути маркером дестабілізації стану хворих на ХОЗЛ та маркером тяжкості загострення хвороби [130]. Salem Abo Sabe з колегами встановили, що рівень САА значно підвищується при загостренні ХОЗЛ і пов'язаний з тяжкістю загострення та знижується в процесі лікування [127]. Ці дані підтвержені у роботі Vozinovski та співавторів [130].

У іншому дослідженні також, повідомлялось, що високі рівні САА пов'язані із загостренням ХОЗЛ і є більш діагностично значущими для визначення тяжкості загострень, ніж рівень С-РП [133].

На сьогодні відсутні дані про рівень цього маркеру через три місяці, пів року, рік після загострення. Так у нашому дослідженні найвищий рівень САА визначався у хворих, які перенесли загострення три місяці тому, а у хворих, які перенесли загострення пів року та рік тому рівні маркерів були нижчі. Також високий рівень маркера визначався у хворих, які перенесли загострення у минулому році, що потребувало госпіталізації.

Між двома маркерами системного запалення САА та С-РП встановлений тісний зв'язок. Отже у практичній охороні здоров'я може бути використаний або той, або інший маркер, якщо немає можливості визначити рівень обох. Ці дані також підтвержені у дослідженні іспанського вченого Jose L Lopez-Campos та колег [110].

Процеси запалення патогенетично пов'язані з процесами фіброзування [106]. Ймовірно, визначення і маркерів запалення, і маркерів фіброзування може бути додатковим критерієм тяжкості перебігу ХОЗЛ [108, 109].

У нашому дослідженні було встановлено, що хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу рівень ТФР- $\beta_1$  був значно вищим, ніж

у осіб контрольної групи, проте не залежав від тяжкості перебігу захворювання. Ці дані кореспондуються з результатами деяких інших досліджень [40, 74, 172]. Високий рівень ТФР- $\beta_1$  може бути предиктором незворотного зниження прохідності дихальних шляхів, адже нами встановлений зворотній зв'язок рівня маркера фіброзування та показника зворотності бронхіальної обструкції. За даними попередніх досліджень підтверджений зв'язок рівня ТФР- $\beta_1$  лише з рівнем ОФВ<sub>1</sub> [90, 101]. У нашому дослідженні рівень ТФР- $\beta_1$  хоча і не залежав від рівня ОФВ<sub>1</sub>, проте мав тенденцію до підвищення від I до IV ступеню вентиляційних порушень. У дослідженні німецького вченого Paul Stol з колегами було наведено аналогічні дані [141].

Особлива увага у літературі приділяється впливу куріння на рівень ТФР- $\beta_1$ . Так, Takizawa з колегами виявили високий рівень ТФР- $\beta_1$  в легеневому епітелії хворих на ХОЗЛ, які тривало курили та у курців без ХОЗЛ порівняно зі здоровими особами, які ніколи не курили [90]. Kaner з колегами визначили, що рівень ТФР- $\beta_1$  був підвищений в бронхоальвеолярній лаважній рідині у хворих на ХОЗЛ та практично здорових, які курили, порівняно зі здоровими особами, які ніколи не курили [101]. Визначення рівня ТФР- $\beta_1$  в біоптатах бронхів та в бронхоальвеолярній лаважній рідині є інформативними методами, але інвазивними та складними для хворого. У нашому дослідженні також показано, що високий рівень тютюнового навантаження за індексом пачка/рік впливав на підвищення сироваткового рівня маркера фіброзування. Отже, вплив куріння на виразність процесів фіброзування відображає рівень ТФР- $\beta_1$  визначений не лише за допомогою інвазивних методів (бронхоальвеолярний лаваж та біопсія тканин бронхів) [102, 109], а рівня маркера у сироватці крові.

Є дані, що у хворих з підвищенням ТФР- $\beta_1$  і маркерів системного запалення реєструються нижчі показники ФЗД, ніж у хворих лише з підвищеним ТФР- $\beta_1$  [105]. Проте немає даних про співвідношення про- та протизапальних цитокінів у сироватці стабільних хворих на ХОЗЛ.

У нашому дослідженні вперше методом кластерного аналізу було визначено комплексний взаємозв'язок між маркерами системного запалення (С-РП, САА), профібротичним цитокіном (ТФР- $\beta_1$ ), виразністю симптомів захворювання та показниками вентиляційної функції легень, хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу. Цей метод раніше не використовувався при вивченні взаємозв'язку між різними рівнями біомаркерів та клініко-функціональними показниками хворих на ХОЗЛ.

За результатами проведеного кластерного аналізу були виділені дві когорти хворих: одна – з високою виразністю симптомів, низькими функціональними показниками ( $\text{ОФВ}_1 \leq 50\%$  належної величини), низькими рівнями маркерів системного запалення та високим рівнем ТФР- $\beta_1$ ; інша когорта – з низькою виразністю симптомів, високими функціональними показниками ХОЗЛ ( $\text{ОФВ}_1 \geq 50\%$  належної величини), високими рівнями маркерів системного запалення та низьким рівнем ТФР- $\beta_1$ .

Рівні САА та ТФР- $\beta_1$  були проаналізовані у залежності від ступеню вентиляційних порушень. Так, у хворих з I ступенем вентиляційних порушень рівні САА та ТФР- $\beta_1$  були найнижчими (САА –  $225,6 \pm 42,5$  нг/мл, ТФР- $\beta_1$  –  $4456,8 \pm 678,6$  пг/мл), при II ступені вони мали лише тенденцію до підвищення (САА –  $384,9 \pm 86,6$  нг/мл, ТФР- $\beta_1$  –  $6432,2 \pm 361,1$  пг/мл), при III ступені рівень маркеру запалення досяг найвищих показників ( $1251,6 \pm 326,1$  нг/мл, ТФР- $\beta_1$  –  $9434,6 \pm 674,4$  пг/мл), а у хворих з IV ступенем вентиляційних порушень спостерігалися найвищі значення маркера фіброзування та низькі рівні маркера запалення (САА –  $207,1 \pm 23,35$  нг/мл, ТФР- $\beta_1$  –  $20017,5 \pm 1137,8$  пг/мл). Отже, у дослідженні просліджувалась наступна тенденція, по мірі прогресування ХОЗЛ процеси фіброзування нарастають, а запалення навпаки затухає. Так, у хворих з I ступенем вентиляційних порушень рівні САА та ТФР- $\beta_1$  були найнижчими та при II ступені вони мали лише тенденцію до підвищення, при III ступені – вони досягли найвищих показників, а у хворих з IV ступенем вентиляційних порушень спостерігалися найвищі значення маркера фіброзу та низькі

маркера запалення. Це можна пояснити тим, що у хворих з II та III ступенями вентиляційних порушень активується системний запальний процес, а у хворих з IV ступенем вентиляційних порушень – запальні процеси затухають. Процеси фіброзування поступово наростають від I до IV ступеня тяжкості ХОЗЛ. Що може бути використано при виборі лікувальної програми хворому на ХОЗЛ.

Встановлено, що при пограничних значеннях ОФВ1 (між II та III, а також між III та IV ступенями вентиляційних порушень) більш високий рівень ТФР- $\beta_1$  та більш низький рівень САА будуть вказувати на тяжчий перебіг ХОЗЛ. У залежності від цього і підбір терапії для хворого може бути скоригованим.

Використання маркера фіброзу ТФР- $\beta_1$  у сполученні із маркером системного запалення – САА, дозволяє отримати найбільш достовірні дані, для індивідуалізації тактики ведення хворих відповідно до рівня тяжкості перебігу захворювання. Так, наявність у хворого з тяжким перебігом ХОЗЛ рівня ТФР- $\beta_1$  в межах 14428,60–37527,60 пг/мл (незалежно від рівня маркерів системного запалення) свідчить про необхідність призначення у першу чергу бронходилататорів тривалої дії.

На сьогодні, багато уваги приділяється персоніфікованій терапії у хворих на ХОЗЛ [25, 52, 66, 111]. Важливе місце у розробці індивідуальних схем лікування займають саме рівні біомаркерів. У літературі є інформація про динаміку рівня С-РП у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу, але про динаміку рівнів САА та ТФР- $\beta_1$  дані майже відсутні.

Для визначення можливості використання отриманих даних при моніторингу ефективності лікування хворих на ХОЗЛ, нами були проаналізовані рівні маркерів (С-РП, САА, ТФР- $\beta_1$ ) у динаміці у залежності від отримуваної терапії у хворих кластерів 1 та 2.

При оцінці діагностичної значущості рівнів маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ у динаміці їх спостереження на тлі адекватної медикаментозної терапії виявилось, що вже через 3 місяці після корекції

лікування (на візиті 2) рівень С-РП в цілому у хворих кластеру 1 та 2 достовірно знизився на візиті 2 порівняно з початковими показниками. У хворих кластеру 1 не відрізнявся від цього показника у осіб контрольної групи ( $p = 0,432$ ) та став нижче загальноприйнятих референтних значень та наблизився до рівня 3 мг/л. проте не досяг рівня цього показника у осіб контрольної групи. У хворих кластеру 2, рівень С-РП теж достовірно знизився порівняно з початковим показником, проте не досяг рівня цього показника у осіб контрольної групи. Дані попередніх досліджень підтверджують позитивну динаміку рівня С-РП у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу на тлі терапії відповідно до тяжкості перебігу хвороби [114, 156, 158, 169].

У попередніх дослідженнях динаміку рівня САА у хворих на ХОЗЛ, визначали лише на тлі загострення хвороби [127, 130]. За даними нашого дослідження, на відміну від С-РП, значущої динаміки змін рівня САА у хворих кластеру 1 виявлено не було. Рівень САА, хоча суттєво і не знизився, проте досяг рівня цього показника у осіб контрольної групи ( $p = 0,241$ ). У хворих кластеру 2 рівень САА знизився більш ніж удвічі, від початкового рівня, проте не досяг рівня цього показника у осіб контрольної групи ( $p = 0,003$ ). Враховуючи отримані дані, можна відмітити, що показник САА набагато повільніше реагує на терапію, ніж С-РП.

Встановлено, що хворі на ХОЗЛ з  $\text{ОФВ}_{1\text{пре}} \leq 50\%$  належного, а  $\text{ОФВ}_{1\text{пост}} \geq 50\%$  належного, повинні бути обстежені на виразність системного запалення шляхом визначення рівнів маркерів САА та СРП. При підвищеному рівні маркерів системного запалення розглянути питання про додаткове призначення ІГКС.

Хворі на ХОЗЛ у стабільну фазу незалежно від тяжкості перебігу захворювання за умов неадекватного лікування мають більшу виразність симптомів, кількість загострень за минулий рік та більш високий рівень такого показника системного запалення як САА, ніж хворі, які тривало приймають терапію, що відповідає тяжкості перебігу ХОЗЛ. Також, прийом



хворими на ХОЗЛ терапії, яка відповідає тяжкості перебігу хвороби, протягом трьох місяців сприяє зниженню виразності симптомів ХОЗЛ до рівня цих показників у хворих, які постійно приймають адекватну терапію.

Важливим є те, що лікування хворих на ХОЗЛ, яке відповідає тяжкості перебігу хвороби, вже через три місяці сприяє суттєвому зниженню рівня САА.

Дані щодо динаміки рівня ТФР- $\beta_1$  у хворих на ХОЗЛ у літературі теж відсутні. За даними нашого дослідження сироватковий рівень маркера фіброзування на тлі лікування став достовірно нижче, ніж на візиті 1 ( $p = 0,043$ ), проте не досяг рівня ТФР- $\beta_1$  осіб контрольної групи ( $p = 0,012$ ). Незважаючи на те, що рівень маркера фіброзування залишався підвищеним, проте той факт, що на тлі лікування отримали достовірне зниження рівня ТФР- $\beta_1$ , може вказувати на сповільнення процесів фіброзування. У хворих кластеру 2 на тлі зниження рівнів маркерів системного запалення рівень маркера фіброзування навпаки підвищився, причому майже удвічі ( $p = 0,003$ ). Це можна пояснити тим, що за рівнем вентиляційних порушень це були хворі з переважно II та III ступенями, і високий рівень маркера фіброзування, ймовірно свідчить про прогресування фіброзних змін в тканинах легень.

Отримані дані підтверджують думку про те, що хворі навіть на етапі нетяжкого перебігу ХОЗЛ потребують досить інтенсивного лікування спрямованого на зниження інтенсивності запальних процесів. Останнє може призвести до вчасної стабілізації стану хворих і уповільнити темпи прогресування хвороби. Отримані результати можуть бути використані для персоніфікації лікувальної програми для хворого. Так, наявність у хворого з тяжким перебігом ХОЗЛ високого рівня ТФР- $\beta_1$  (незалежно від рівня маркерів системного запалення) свідчить про необхідність призначення у першу чергу бронходилататорів тривалої дії, аніж ІГКС. До того ж італійськими вченими було доведено, що терапія тривалими бронходилататорами призводить до зниження рівня ТФР- $\beta_1$  у хворих на

ХОЗЛ і таким чином сприяє сповільненню незворотного зниження вентиляційної функції легень [172]. Якщо ж у хворого з тяжким перебігом ХОЗЛ індивідуально рівень ТФР- $\beta_1$  низький, такому хворому більш обґрунтоване призначення ІГКС.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне обґрунтування та запропоноване нове вирішення актуального наукового завдання – удосконалення ведення хворих на ХОЗЛ на основі визначення діагностичної значущості рівнів маркерів системного запалення (С-РП та САА) та рівня профібротичного цитокіну (ТФР- $\beta_1$ ), як на етапі оцінки стану пацієнта, так і на етапі медикаментозного лікування.

1. У хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу рівень С-РП підвищується вдвічі у порівнянні зі здоровими особами ( $7,5 \pm 1,3$  мг/л та  $3,7 \pm 0,1$  мг/л відповідно  $p = 0,011$ ). При цьому у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ рівень С-РП вище, ніж у хворих з нетяжким перебігом ( $9,3 \pm 2,1$  мг/л та  $4,5 \pm 1,5$  мг/л відповідно,  $p = 0,002$ ) і корелює з рівнем ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,463$ ,  $p = 0,002$ ). Рівень С-РП корелює з кількістю загострень за минулий рік ( $p = 0,011$ ).

2. Рівень САА у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу у 1,6 рази вищий, ніж у осіб контрольної групи ( $p = 0,001$ ). Між рівнем САА та рівнем ОФВ<sub>1</sub> встановлено негативний кореляційний зв'язок ( $r = -0,406$ ;  $p = 0,013$ ). Рівні маркерів системного запалення (САА та С-РП) пов'язані між собою прямим кореляційним зв'язком ( $r = 0,489$ ;  $p = 0,008$ ). Найвищі рівні С-РП та САА реєструються у хворих, які за минулий рік перенесли хоча б одне загострення ХОЗЛ, що потребувало госпіталізації.

3. Вміст ТФР- $\beta_1$  у сироватці крові хворих на ХОЗЛ у 3,6 рази вищий у порівнянні зі здоровими особами ( $p = 0,001$ ). Рівень ТФР- $\beta_1$  достовірно підвищується зі збільшенням тютюнового навантаження за індексом пачка/рік ( $r = 0,441$ ,  $p = 0,024$ ). Між кількістю загострень за минулий рік та рівнем ТФР- $\beta_1$  встановлений негативний кореляційний зв'язок з ( $r = -0,378$ ;  $p = 0,029$ ). Сироватковий рівень ТФР- $\beta_1$  пов'язаний негативним кореляційним зв'язком з показником приросту ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,462$ ;  $p = 0,011$ ), і може відображати виразність незворотного компоненту бронхообструкції у хворих на ХОЗЛ.

4. У хворих з I ступенем вентиляційних порушень рівні САА та ТФР- $\beta_1$  найнижчі (САА –  $225,6 \pm 42,5$  нг/мл, ТФР- $\beta_1$  –  $4456,8 \pm 678,6$  пг/мл); при II ступені САА становить  $384,9 \pm 86,6$  нг/мл, ТФР- $\beta_1$  –  $6432,2 \pm 361,1$  пг/мл; при III ступені САА досягає найвищих значень і становить  $1251,6 \pm 326,1$  нг/мл, ТФР- $\beta_1$  –  $9434,6 \pm 674,4$  пг/мл; а у хворих з IV ступенем вентиляційних порушень спостерігаються найвищі значення профібротичного цитокіну та найнижчі рівні маркера запалення (САА –  $207,1 \pm 23,3$ , ТФР- $\beta_1$  –  $20017,5 \pm 1137,8$ ). Отже, при IV ступені вентиляційних порушень найбільш значущими є процеси фіброзування.

5. Хворі з високою виразністю симптомів, низькими функціональними показниками (ОФВ<sub>1</sub>  $\leq 50$  % належної величини), мають низькі рівні маркерів системного запалення (С-РП та САА) та високий рівень ТФР- $\beta_1$ . Хворі на ХОЗЛ з низькою виразністю симптомів, високими функціональними показниками (ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 50$  % належної величини) мають високі рівні маркерів системного запалення (С-РП та САА) та низький рівень ТФР- $\beta_1$ .

6. На тлі базисної терапії ХОЗЛ спостерігається достовірне зниження рівня С-РП порівняно з початковими показниками ( $p = 0,001$ ). Рівень САА зменшується більш ніж удвічі, від початкового рівня, проте не досягає рівня цього показника у осіб контрольної групи ( $p = 0,014$ ). Рівень ТФР- $\beta_1$  на тлі зниження рівнів маркерів системного запалення навпаки зростає ( $p = 0,003$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ, крім виразності симптомів, кількості загострень за минулий рік, рекомендується додатково визначати рівні СРП, САА та ТФР- $\beta_1$ .
2. Хворі на ХОЗЛ з  $\text{ОФВ}_{1\text{пре}} \leq 50\%$  належної величини, а  $\text{ОФВ}_{1\text{пост}} \geq 50\%$  належної величини, повинні бути обстежені на виразність системного запалення шляхом визначення рівнів маркерів САА та СРП. При підвищеному рівні маркерів системного запалення (САА = 695,3 нг/мл та СРП = 9,25 мг/л відповідно) розглянути питання про додаткове призначення ІГКС.
3. Для визначення виразності процесів фіброзування у хворих на ХОЗЛ рекомендується визначати рівень ТФР- $\beta_1$ , який є клінічно значущим при рівні 11802,2 пг/мл.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антомонов, М. Ю. Математическая обработка и анализ медикобиологических данных / М. Ю. Антомонов. – Київ: Фірма малого друку, 2006. – 558 с. – ISBN: 966 – 7865 – 70 – 3.
2. Біостатистика / Москаленко В. Ф., Гульчій О. П., Голубчиков М. В. [та ін.]; за заг. ред. В. Ф. Москаленка. - К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
3. Гашинова, К. Ю. Системні прояви та коморбідність у амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ // Укр. Пульмонол. журн. – 2013. – № 2. – С. 41–45.
4. Лапач С. Н., Чубенко А. В., П. Н. Бабич Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / – К.: Морион, 2001. – 408 с.
5. Леонов В. Логистическая регрессия в медицине и биологии / В. Леонов [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.biometrica.tomsk.ru/logit\\_1.htm](http://www.biometrica.tomsk.ru/logit_1.htm).
6. Маркери системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Гуменюк М. І. [та ін.] // Укр. Пульмонол. ж. – 2014. – № 3. – С. 33 – 36.
7. Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / Е.А. Геренг, И.В. Суходоло, Р.И. Плешко [и др.] // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 64-68.
8. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічне обструктивне захворювання легень» [Текст]. – [Чинний від 2013-06-27]. – Київ: Міністерство Охорони Здоров'я України. – 2013. – 92 с.

9. Особенности цитокиновой регуляции очагового и системного воспаления при ХОБЛ / Н.А. Кузубова [и др.] // Мед. иммунология. – 2010. – Т. 12. – № 4-5. – С. 349–354.
10. Перцева, Т. А. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки бронхов у больных ХОЗЛ в зависимости от стадии заболевания / Т. А. Перцева, И. В. Ивах // Укр. пульмонол. ж. – 2009. – № 4. – С. 56–61.
11. Перцева, Т. О. Особливості змін рівнів маркерів системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі тривалої адекватної медикаментозної терапії / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, Б. О. Басіна // Галицький лікарський вісник. – 2013. – Т. 20. – № 3. – С. 70–73.
12. Перцева, Т. О. Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна // Укр. пульмонол. ж. – 2007. – № 1. – С. 22–26.
13. Показники стану здоров'я населення Дніпропетровської області в 2013-2014 р. р. / Укладачі: Карнажицька Т.О., Гайдук А.В.; відп. укладач С.С. Росточило. – Д.: Департамент охорони здоров'я облдержадміністрації, Обласний інформаційно-аналітичний центр медичної статистики, 2015. – 222 с.
14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / Реброва О. Ю. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

15. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология Пер с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
16. Савченко, В. М. Формализованная система базовых клинических показателей для оценки состояния больных хроническими необструктивными и обструктивными болезнями легких / В. М. Савченко // Укр. пульмонол. журн. – 2001. – № 2. – С. 46–50.
17. Фещенко, Ю. И. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания легких / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 1. – С. 6–10.
18. Фещенко, Ю. И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ / Ю. И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 6–8.
19. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований / А.А. Халафян. – М.: ЛКИ, 2008. – 320 с.
20. Христич, Т. Н. К вопросу о патогенезе сочетанных заболеваний органов пищеварения и бронхолегочной системы / Т. Н. Христич // Укр. терапевт. ж. – 2006. – № 2. – С. 88–91.
21. Эпидемиологические методы изучения неинфекционных заболеваний: Учебное пособие / В. Н. Лехан, Ю. В. Вороненко, О. П. Максименко [и др.]. – К: Сфера, 2005. – 204 с.
22. Acute-phase serum amyloid A: an inflammatory adipokine and potential link between obesity and its metabolic complications / R.-Z. Yang [et al.] // PLoS Medicine. – 2006. – Vol. 3 (6). – P. 287–293.
23. Adair-Kirk, T. L. Fragments of extracellular matrix as mediators of inflammation / T. L. Adair-Kirk, R. M. Senior // Int. J Biochem Cell Biol. – 2008. – Vol. 40. – P. 1101–1110.
24. Adenovector-mediated gene transfer of active transforming growth factor-beta1 induces prolonged severe fibrosis in rat lung / P. J. Sime, Z. Xing, F. L. Graham [et al.] // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 100. — P. 768–776.



25. Agusti, A. G COPD, a multicomponent disease: implications for management / A. G. Agusti // *Respiratory Medicine*. – 2005. – Vol. 99. – P. 670–682.
26. Agusti, A. G Biomarkers, the control panel and personalized COPD medicine / A. G. Agusti, J. Gea, R. Faner // *Respirology*. – 2016. – Vol. 21. – P. 24–33.
27. Air pollution and biomarkers of systemic inflammation and tissue repair in COPD patients / P. Dadvand [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44. – P. 603–613.
28. Alavi, S. A. HsC-RP in Patients with acute exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. / S. A. Alavi, F. Soati, K. Forghanparast // *Iran Red Crescent Med J.* – 2011. – Vol. 13(10). – P. 713–718.
29. Araya, J. Fibrogenic reactions in lung disease / J. Araya, S. L. Nishimura // *Annu Rev Pathol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 77–98.
30. Are GOLD ABCD groups better associated with health status and costs than GOLD 1234 grades? A cross-sectional study / M. Boland, A. Tsiachristas, A. L. Kruis [et al.] // *Prim. Care. Respir. J.* – 2014. – Vol. 23(1). – P. 30–37.
31. Assessing health status in COPD. A head-to-head comparison between the COPD assessment test (CAT) and the clinical COPD questionnaire (CCQ) / I. G. Tsiligianni, T. Van der Molen, D. Moraitaki [et al.] // *Pulm. Med.* – 2012. – Vol. 12 (20). – P. 1–9.
32. Asthma and COPD: Basic Mechanisms and Clinical Management / Edited by P. J. Barnes, J. M. Drazen, S. I. Rennard, N. C. Thomson. – Second Edition, 32 Jamestown Road, London, 2009. – 896 p. ISBN: 9780080920603
33. Barnes, P. J. Cellular and Molecular Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / P. J. Barnes // *Clin Chest Med.* – 2014. – Vol. 35. – P. 71–86.
34. Boulet, L. P. Airway remodelling: the future / L. P. Boulet, P. J. Sterk // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 30. – P. 831–834.

35. Bradley, J. R. TNF-mediator inflammatory disease / J. R. Bradley // *J. Pathol.* – 2008. – Vol. 214. – P. 291–300.
36. Broekhuizen, R. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. / R. Broekhuizen, E. F. Wouters, E. C. Creutzberg // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 17–22.
37. Change in C reactive protein levels and FEV<sub>1</sub> decline: a longitudinal population-based study / R. Shabaan [et al.] // *Respir Med.* – 2006. – Vol. 100. – P. 2112–1120.
38. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging / R. J. Knudson [et al.] // *American Review of Respiratory Disease.* – 1983. – Vol. 127. – P. 725–734.
39. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort / A. G. Agusti [et al.] // *Respiratory Research.* – 2010. – Vol. 11. – P. 122.
40. Chiang, C. H. Transforming Growth Factor-b1 and Tumor Necrosis Factor-a are Associated with Clinical Severity and Airflow Limitation of COPD in an Additive Manner / C. H. Chiang, C. H. Chuang, S. L. Liu // *Lung.* – 2014. – Vol. 192. – P. 95–102
41. Chilosi, M. The pathogenesis of COPD and IPF: Distinct horns of the same devil? / M. Chilosi, V. Poletti, A. Rossi // *Respir Res.* – 2012. – Vol. 13(1). – P. 33–40.
42. Christenson, K. Serum amyloid A inhibits apoptosis of human neutrophils via a P2X7-sensitive pathway independent of formyl peptide receptor-like 1 / K. Christenson, L. Björkman, C. Tängemo // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2008. – Vol. 83 (1). – P. 139–148.
43. Chronic airflow limitation in developing countries: burden and priorities / N. Ait-Khaled [et al.] // *International Journal of COPD.* – 2007. – Vol. 2 (2). – P. 141–150.
44. Chronic Obstructive Pulmonary Disease heterogeneity: challenges for health risk assessment, stratification and management / J. Roca [et al.] // *J Transl Med.* – 2014. – Vol. 12 (2). – P. 2 – 11.

45. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 101. National Institute for Health Clinical Excellence. London, NICE, 2010 [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101>.

46. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / P. J. Barnes [et al.] // *Eur Respir J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 672–688.

47. Chung, K. F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease / K. F. Chung // *European Respiratory Journal.* – 2001. – Vol. 34. – P. 50–59

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

49. Clinical and fundamental aspects of monocyte, macrophage and dendritic cell plasticity Regulation of TGF $\beta$  in the immune system: An emerging role for integrins and dendritic cells / J. J. Worthingtona [et al.] // *Immunobiology.* – 2012. – Vol. 217. – P. 1259–1265.

50. Clinical COPD Questionnaire Calculating [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://ccq.nl/?page\\_id=342](http://ccq.nl/?page_id=342).

51. Cluster Analysis in Patients with GOLD 1 Chronic Obstructive Pulmonary Disease / G. Philippe [et al.] // *PLOS ONE.* – 2015. – Vol. 10 (4). – P. 1 – 16.

52. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease / L. E. Vanfleteren [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 187. – P. 728–735.

53. Comparison of serum cytokine profiles among biomass- and tobacco smoke induced COPD patients in a South Indian population: A pilot study / T. A. Thimraj // *European Respiratory Journal.* – 2017. – Vol. 50 (61). – P. 420

54. Comparison of the COPD Assessment Test (CAT) and the Clinical COPD Questionnaire (CCQ) in a Clinical Population COPD / J. Sundha [et al.] // *J COPD F.* – 2015. – Vol. 14. – P.1–9.

55. COPD and Comorbidity / Edited by K. F. Rabe, J. A. Wedzicha, E. F. M. Wouters. – European Respiratory Monograph, 2013. – 225 p. ISBN: 978-1-84984-032-3.

56. Correlations between the German versions of the clinical COPD questionnaire (CCQ), COPD assessment test (CAT) and the St George respiratory questionnaire (SGRQ) / C. de Jong [et al.] // *J COPD F.* – 2014. – Vol. 1. – P. 212–220.

57. C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) as inflammation markers in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / Corsonello A. [et al.] // *Arch Gerontol Geriatr.* –2011. – Vol. 53. – P. 190–195.

58. C-Reactive Protein and Serum Amyloid A Overexpression in Lung Tissues of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Case-Control Study / J. L. López-Campos [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 10. – P. 938–949.

59. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease / M. Dahl [et al.] // *Am J Respir CritCare Med.* – 2007. – Vol. – 175. – P. 250–255.

60. C-reactive protein at onset predicts symptom resolution in acute exacerbations of COPD / A. J. Mackay [et al.] // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65. – P. 126–135.

61. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers / V. M. Pinto-Plata [at al.] // *Thorax.* – 2006. – Vol. 6. – P. 123–128.

62. Creactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients / de Torres J. P [et al.] // *Eur Respir J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 902–907.

63. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD / J. P. Torres // *Chest.* – 2008. – Vol. 133(6). – P. 1336–1343.

64. C-reactive protein levels are raised in stable Chronic obstructive pulmonary disease patients independent of smoking behavior and biomass exposure / F. Aksu [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2013. – Vol. 5. – P. 414–421.
65. C-reactive protein levels, haplotypes, and the risk of incident chronic obstructive pulmonary disease / Y. M. van Durme [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2009. – Vol. 179, № 5. – P. 375–382.
66. CTS position statement: Pharmacotherapy in patients with COPD—An update / J. Bourbeau [et al.] // *Canadian journal of respiratory, critical care, and sleep medicine*. – 2017. – Vol. 1. (4). – P. 222–241.
67. Decreased expression of TGF-beta type II receptor in bronchial glands of smokers with COPD / S. Baraldo [et al.] // *Thorax*. – 2005. – Vol. 60 (12). – P. 998–1002.
68. Determination of inflammatory biomarkers in patients with COPD: a comparison of different assays / J. L. López-Campos [et al.] // *BMC Medical Research Methodology*. – 2012. – Vol. 12. – P.40–51.
69. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire [Электронный ресурс] / T. Molen [et al.] // *Health and Quality of Life Outcomes*. Режим доступа: [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC156640/pdf/1477-7525-1-13.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC156640/pdf/1477-7525-1-13.pdf).
70. Differences in classification of COPD patients into risk groups A-D: a cross-sectional study / S. Zogg [et al.] // *BMC Res. Notes*. – 2014. – Vol. 23. – P. 562–570.
71. Dynamic pulmonary hyperinflation and low grade systemic inflammation in stable COPD patients / D. Gatta [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2011. – Vol. 15(9). – P. 1068–1073.
72. Eickelberg, O. Transforming growth factor b/bone morphogenic protein signaling in pulmonary arterial hypertension: remodeling revisited / O. Eickelberg, R. E. Morty // *Trends Cardiovasc Med*. – 2007. – Vol. 17. – P. 263–269.

73. Eklund, K. K. Immune functions of serum amyloid A / K. K. Eklund, K. Niemi, P. T. Kovanen // *Crit Rev Immunol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 335–348.
74. Elevated plasma TGF- $\beta$ 1 levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. C. Mak [et al.] // *Respir Med.* 2009. – Vol. 103. – P. 1083–1089.
75. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort / J. Miller [et al.] // *Respir. Med.* – 2013. – Vol. 107 (9). – P. 1376–1384.
76. FGF-1 reverts epithelial-mesenchymal transition induced by TGF  $\beta$ 1 through MAPK/ERK kinase pathway / C. Ramos [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* – 2010. – Vol. 299 (2). – P. 222–231.
77. Gan, W. Q. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W. Q. Gan, S. F. Man, A. Senthilselvan // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59. – P. 574–580.
78. George H. Sack Serum amyloid A – a review / George H. Sack // *Molecular Medicine.* – 2018. – Vol. 4. – P. 24 – 46.
79. Ghobadi, H. Association of High Sensitive CRP Level and COPD Assessment Test Scores with Clinically Important Predictive Outcomes in Stable COPD Patients / H. Ghobadi // *Tanaffos.* – 2015. – Vol. 14(1). – P. 34–41.
80. Glasgow supported self-management trial (GSuST) for patients with moderate to severe COPD: randomised controlled trial / C. E. Bucknall [et al.] // *British Medical Journal.* – 2012. – Vol. 344 – P. 1060.
81. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Electronic Resource] / Updated 2016. – Available at : <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd2016/>
82. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease

and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* – 2017. – Vol. 5. . – P. 691–706.

83. Guarino, M. Direct contribution of epithelium to organ fibrosis: epithelial-mesenchymal transition / M. Guarino, A. Tosoni, M. Nebuloni // *Am. J. Pathol.* – 2011. – Vol. 179 (3). – P. 1074–1080.

84. Halvani, A. Serum C-Reactive Protein Level in COPD Patients and Normal Population / A. Halvani, H. H. Nadooshan, F. K Shoraki // *Tanaffos.* – 2007. – Vol. 6. – P. 51–55.

85. Hatanaka, E The acute phase protein serum amyloid A primes neutrophils / E. Hatanaka, F. P. Ribeiro, A. Campa // *FEMS Immunology & Medical Microbiology.* – 2003. – Vol. 38 (1). – P. 81–84.

86. Henke, M. O. MUC5AC and MUC5B Mucins Are Decreased in Cystic Fibrosis Airway Secretions / M. O. Henke // *Am. J. Respir Cell Mol Biol.* – 2004. – Vol. 31. – P. 86–91.

87. Hogg J. C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease / J. C. Hogg // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 709–721.

88. Holmen, J. M. Mucins and their O-glycans from human bronchial epithelium cell cultures / J. M. Holmen // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2004. – Vol. 287. – P. 824–834.

89. Identification of Five Chronic Obstructive Pulmonary Disease Subgroups with Different Prognoses in the ECLIPSE Cohort Using Cluster Analysis / S. I. Rennard [et al.] // *Annals ATS.* – 2015. – Vol. 12. – P. 303–312.

90. Increased expression of transforming growth factor beta 1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease / H. Takizawa [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P.1476–1483.

91. Increased Physical Activity Associated with Decreased IL-6 and CRP in Patients with COPD / Z. Chen // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2017. – Vol. 195. – P. 1026–1033.

92. Increased serum amyloid A as potential diagnostic marker for lung cancer: a meta-analysis based on nine studies / R Biao Xue [et al.] // *BMC Cancer*. – 2016. – Vol. 16. – P. 836 – 842.
93. Increased serum concentrations of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in COPD patients. / Y. Higashimoto [et al.] // *Eur Respir J* 2005. – Vol. 25. – P. 885–890.
94. Increased serum inflammatory markers in the absence of clinical and skeletal muscle inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease / K. Piehl-Aulin [at al] // *Respiration*. – 2009. – Vol. – 78. – P. 191 – 196.
95. Integrated Care: What does this Mean for the COPD patient. / L. Williams [et al.] // *Med Pub Journals*. – 2016. – Vol. 1. – №.3. P. 15–20.
96. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study / A. S. Buist, [et al.] // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 741–750
97. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire / M. Ferrer [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2002. – Vol. 19. – P. 405–413.
98. Jones P.W. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification / P.W.Jones, L.Adamek, G.Nadeau, N. Banik // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42. – P.647–654.
99. Jones, P. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD assessment test (CATTM) scores / P. Jones, M. Tabberer, W-H. Chen // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2011. – Vol. 11 (1). – P. 42.
100. Jovanovic, D. B. Clinical importance of determination of serum amyloid A // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2004. – Vol. 132 – № 7–8. – P. 267–271.
101. Kaner, R. J. Smoking Increases TGF beta 1 In Lung Epithelial Lining Fluid And Modifies TGFβ-Related Gene Expression In Smoking-Relevant Lung Cells / R. J. Kaner // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2013. – Vol. 187. – P. 1103–1113.



102. Kendall, R. T. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators / R. T. Kendall, C. A. Feghali-Bostwick // *Front Pharmacol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 123.
103. King, V. L. Serum amyloid A in atherosclerosis / V. L. King, J. Thompson, L. R. Tannock // *Curr Opin Lipidol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 302–307.
104. Kony S. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein: a population based study / S. Kony. // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59(10). – P. 892–896.
105. Lack of association between COPD and transforming growth factor-beta1 (TGFb1) genetic polymorphisms in Koreans. / H. I. Yoon [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2006. – Vol. 10. – P. 504–509.
106. Lazovic B. Correlation of C-reactive protein and Serum Level of Fibrinogen with Severity of Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients // *Med Arh.* – 2012. – Vol. 66. – P. 159 – 160.
107. Lehr, R. Sixteen s squared over d squared: a relation for crudesample size estimates / R. Lehr // *Statistics in Medicine.* – 1992. – Vol. 11. – P. 1099 – 1102.
108. Level of C-Reactive Protein in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease// D. Hijam [et al.] // *Int J Med Health Sci.* – 2015. – Vol. 4(1). – P. 157–164.
109. Liebhart, J. Transforming growth factor-beta in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / J. Liebhart, R. Dobek // *Journal of Organ Dysfunction.* – 2009. – Vol. 5. – P. 161–170.
110. Lopez, A. D. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections / A. D. Lopez [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 397–412.
111. Loscalzo, J. System's biology and personalized medicine: a network approach to human disease / J. Loscalzo // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2011. – Vol. 8. – P. 196–198.
112. Mac Nee, W. Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / W. Mac Nee // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2005. – Vol. 2. – P. 258–266.

113. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease / P. M. Calverley [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22 – P. 912–919.

114. Man, S. F. Effects of corticosteroids on systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / S. F. Man., D. D Sin // *Proc Am Thorac Soc.* – 2005. – Vol. 2. – P. 78–82.

115. Mannino, D. M. COPD: Epidemiology, Prevalence, Morbidity and Mortality, and Disease Heterogeneity / D. M. Mannino // *Chest.* – 2002. – Vol. 121. – P. 121–126.

116. Meltzer E. B. Idiopathic pulmonary fibrosis / E. B. Meltzer, P. W. Noble // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2008. – Vol. 3. – P. 8.

117. Mortality risk prediction in COPD by a prognostic biomarker panel / D. Stolz [et al.] // *Eur Respir J.* – 2014. – Vol. 44. – P. 1557–1570.

118. Pelton, R. W Expression of transforming growth factor- $\beta$ 1, - $\beta$ 2, and - $\beta$ 3 mRNA and protein in the murine lung. / R. W. Pelton // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 1991. – Vol. 5. – P. 522–530.

119. Personalized medicine and chronic obstructive pulmonary disease. / E. F. Wouters [et al] // *Curr Opin Pulm Med.* – 2017. – Vol. 23(3). – P.241–246.

120. Phan, S. H. The myofibroblast in pulmonary fibrosis / S. H. Phan // *Chest.* – 2002. – Vol. 122. – P. 286–289.

121. Pinto-Plata, V. M. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers / V. M. Pinto-Plata, H. Mullerova, J. F. Toso // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61 (1). – P. 23–28.

122. Price D. B. Real-world characterization and differentiation of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease strategy classification / D. B. Price, C. L. Baker, K. H. Zou // *J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2014. – Vol. 9. – P. 551–561.

123. Prognostic Value of C-Reactive Protein, Leukocytes, and Vitamin D in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M. Moberg [et al.] // *The Scientific World Journa.* – 2014. – Vol. 1. – P. 31–38.

124. Respiratory Epidemiology / European Respiratory Monograph. – Edited by I. Annesi-Maesano, B. Lundbäck, G. Viegi. – 2014. – 301p. ISBN: 978-1-84-984-053-8.
125. Ringbaeka T. A Comparison of the assessment of Quality of Life with CAT, CCQ, and SGRQ in COPD patients participating in pulmonary rehabilitation / T. Ringbaeka, G. Martineza, P. Langea // J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2012. – Vol. 9(1). – P. 12–15.
126. Role of lung apolipoprotein A-I in idiopathic pulmonary fibrosis: antiinflammatory and antifibrotic effect on experimental lung injury and fibrosis / T. H. Kim [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2010. – Vol. 182. – P. 633–642.
127. Sabe, S. A. Serum amyloid a in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / S. A. Sabe, B. W. Abo Bakr// AAMJ. – 2008. – Vol. 6. – P. 27-34.
128. Santibanez, J. F. S. TGF- $\beta$  /TGF- $\beta$  receptor system and its role in physiological and pathological conditions / J. F. S. Santibanez, M. Quintanilla, C. Bernabeu // Clinical Science. – 2011. – Vol. 121 (6). – P. 233–251.
129. Sawmynaden, P. Glucocorticoid upregulation of the annexin-A1 receptor in leukocytes / P. Sawmynaden, M. Perretti // Biochem Biophys Res Commun. – 2006. – Vol. 349. – P. 1351–1355.
130. Serum amyloid A is a biomarker of acute exacerbation of COPD / S. Bozinovski [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2007. – Vol. 177. – P. 269–278.
131. Serum amyloid A opposes lipoxin A4 to mediate glucocorticoid refractory lung inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / M. Bozinovski [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2012. – Vol. 109 (3). – P. 935–940.
132. Serum amyloid A regulates granulomatous inflammation in sarcoidosis through Toll-like receptor-2 / E. S. Chen [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2010. – Vol. 181 (4). – P. 360–373.

133. Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease / Y. Higashimoto [et. al] // *Respiratory Medicine*. – 2009. – Vol. 103. – P. 1231–1238.

134. Sevenoaks, M. J. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity – a common inflammatory phenotype? / M. J. Sevenoaks, R. A. Stockley // *Respir. Res.* – 2006 –Vol. 7 – P. 70.

135. Sex-specific effect of body weight gain on systemic inflammation in subjects with COPD: results from the SAPALDIA cohort study 2 / P. O. Bridevaux [et al.] // *Eur Respir J.* – 2009. – Vol. 34(2). – P. 332– 339.

136. Shameem, M. Association between serum C-reactive protein levels and other important predictive markers of outcome in COPD / M. Shameem // *Acta Med Iran.* – 2011. – Vol. 49. – P. 18–20.

137. Sheppard, D. Transforming Growth Factor- $\beta$ . A Central Modulator of Pulmonary and Airway Inflammation and Fibrosis / D. Sheppard // *Proc Am Thorac Soc.* – 2006. – Vol. 3. – P.413–417.

138. Silva, D. R. C-reactive protein levels in stable COPD patients: a case-control study / D. R. Silva, M. B. Gazzanza, M. M. Knorst // *Journal of Thoracic Disease.* – 2013. – Vol. 5. – № 4. – P. 414–421.

139. Smith, S. T. Reduced soluble receptor for advanced glycation end-products in COPD / S. T. Smith, D. J. Yerkovich, M. A. Towers, M. L. Carroll // *Eur Respir J.* – 2011. –Vol. 37. – 516–522.

140. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment / R. Leigh [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 964–971.

141. Stage-Dependent Association of BDNF and TGF- $\beta$ 1 with Lung Function in Stable COPD / P. Stoll [et al.] // *Respiratory Research*. – 2012. – Vol. 13. – P 116–123. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-13-116>.

142. Standardisation of spirometry / M. R. Miller [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2005. – Vol. 26. – P. 319–338.

143. Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study / C. M. Lawes [et al.] // *Primary Care Respiratory Journal*. – 2012. – Vol. 21. – P. 35–40.

144. Stockley, R. A. Progression of COPD: impact of inflammation, comorbidities and therapeutic intervention / R. A. Stockley // *Current Medical Research and Opinion*. – 2009. – Vol. 5. – P. 1235–1245.

145. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. / A. G. Agustí [et al.] // *Eur Respir J*. – 2003. – Vol. 21. – P. 347–360.

146. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: similarities and differences / Y. Higashimoto [et al.] // *Respirology*. – 2008. – Vol. 13. – P. 128–133.

147. Tang, Y. J. Salmeterol/fluticasone treatment reduces circulating C-reactive protein level in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease / Y. J. Tang // *Chin. Med J*. – 2010. – Vol. 123. – P. 1652–1657.

148. Teramoto, S. A comprehensive assessment using COPD assessment test scoring and modified Medical Research Council dyspnea scoring is necessary for personalized therapy for COPD patients / S Teramoto, T. Inui, N. Hizawa // *J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. – 2015. – Vol. 15(10). – P. 2203–2206.

149. TGF- $\alpha$  enhances deposition of perlecan from COPD airway smooth muscle / Y. Ichimaru [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2012. – Vol. 302. – P. 325–333.

150. TGF- $\beta$  Signaling Pathways in Different Compartments of the Lower Airways of Patients With Stable COPD / A. D. Stefano [et al.] // *Chest*. – 2018. – Vol. 153 (4). – P. 851–862.

151. The 2014 Updated GOLD Strategy: A Comparison of the Various Scenarios / S. Wilke [et al.] // *J. COPD F*. – 2014. – Vol. 1(2). – P. 212–220.

152. The COPD Assessment Test: what do we know so far? A systematic review and meta-analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into GOLD stages / M. Karloh [et al.] // *Chest*. – 2015. – Vol. 10. – P. 413–425.

153. The Endothelial Cell Research Series. A series of significant reviews of basic and clinical research related to the endothelium / J. M. Tschopp [et al.] // Edited by Gabor M. Rubanyi. – Berlex. – 2004. – 293 p.

154. The PLATINO study: description of the distribution, stability, and mortality according to the Global Initiative for COPD classification from 2007 to 2017 / A. M. Menezes [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2017. – Vol. 12. – 1491–1500.

155. The transforming growth factor-b1 gene is associated with COPD. / J. C. Celedon [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 2004. – Vol. 13. – P. 1649–1656.

156. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease / F. Karadag [et al.] // *European Journal of Internal Medicine.* – 2008. – Vol. 19. – P. 104–108.

157. Tiotropium improves walking endurance in COPD / M. E. Bedard [et al.] // *Eur Resp J.* – 2012. – Vol. 9. – P. 265–271.

158. Torres-Ramos, Y. D. Correlation of plasma protein carbonyls and C-reactive protein with GOLD stage progression in COPD patients / Y. D. Torres-Ramos, M. L. Garcia-Guillen, I. M. Olivares-Corichi // *Open Respir Med J.* – 2009. – Vol. 3. – P. 61–66.

159. Transforming Growth Factor- and Interleukin-1 Signaling Pathways Converge on the Chemokine CCL20 Promoter / O. J. Brand [et al.] // *Journal of biological chemistry.* – 2015. – Vol. 290. – №. 23. – P. 1717–1728.

160. Transforming Growth Factor-b superfamily in Obstructive Lung Diseases More Suspects than TGF-b alone / F. M. Verhamme [et. al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2015. – Vol. 52. – P. 653–662.

161. Transforming growth factor-b1 gene polymorphisms associated with chronic obstructive pulmonary disease in Chinese population. / Z-G. Su [et al.] // *Acta Pharmacol Sin.* – 2005. – Vol. 26. – P. 714–720.

162. Transforming growth factor-b1 genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. / L. Wu [et al.] // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59. – P. 126–129.

163. Transforming growth factor-beta: biology and clinical relevance. / A. G. Stoll [et al.] // *J Biochem Mol Biol.* – 2005. – Vol. 38. – P. 1–8.

164. Transforming growth factor- $\beta$  type II receptor in pulmonary arteries of patients with very severe COPD / B. Beghe [et al.] // *ERJ* – 2006. – Vol. 2. – P. 556–562.

165. Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 Downregulates Vascular Endothelial Growth Factor-D Expression in Human Lung Fibroblasts via the Jun NH2-Terminal Kinase Signaling Pathway / Y. Cui [et al.] // *Mol. Med.* – 2014. – Vol. 20 (1). – P. 120–34.

166. Urieli-Shoval, S. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states / S. Urieli-Shoval, R. P. Linke, Y. Matzner // *Curr. Opin. Hematol.* – 2000. – Vol. 7 (1). – P. 64–69.

167. Van der Molen, T. COPD management: role of symptom assessment in routine clinical practice. / T. van der Molen, M. Miravittles, J. Kocks // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2013. – Vol.8. – P. 461–471.

168. Wansheng, W. Signaling Mechanism of TGF- $\beta$ <sub>1</sub> in Prevention of Renal Inflammation: Role of Smad 7 / W. Wansheng // *J Am Soc Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 1371–1383.

169. Wouters, E. F. The systemic face of airway diseases: the role of C-reactive protein / E. F. Wouters // *Eur Respir J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 877–879.

170. Yang, Y. C. Transforming growth factor-beta1 in inflammatory airway disease: a key for understanding inflammation and remodeling / Y. C. Yang // *Allergy.* – 2012. – Vol. 67. – P. 1193–1202.

171. Zhao, Y. Expression of transforming growth factor-b type II receptor in rat lung is regulated during development. / Y. Zhao, S. L. Young // *Am J Physiol.* – 1995. – Vol. 269. – P. 419–426.

172.  $\beta$ 2 long-acting and anticholinergic drugs control TGF- $\beta$ 1-mediated neutrophilic inflammation in COPD / P. Mirella [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 2012. – Vol. 1822. – P. 1079–1089.

## ДОДАТОК А

### Список публікацій здобувача

1. Михайліченко, Д. С. Рівень сироваткового амілоїду А у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Д. С. Михайліченко // Вісник наукових досліджень. – 2016. – № 3. – С. 25–26.
2. Перцева, Т. О. Взаємозв'язок клініко-антропометричних даних та системного запалення у хворих на ХОЗЛ / Т. О. Перцева, Д. С. Михайліченко // Медичні перспективи. – 2015. – Т. XXI, № 4. – С. 16–22.
3. Перцева, Т. О. Використання опитувальників для визначення ризику загострень та оцінювання якості життя у хворих на ХОЗЛ / Т. О. Перцева, Д. С. Михайліченко // Медичні перспективи. – 2015. – Т. XXI, № 4. – С. 16–22.
4. Перцева, Т. О. Сироватковий рівень трансформуючого фактора росту- $\beta_1$  у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та його взаємозв'язок з клініко-функціональними показниками / Т. О. Перцева, Д. С. Михайліченко // Український пульмонологічний журнал. – 2016. – № 4. – С. 33–36.
5. Pertseva, T. O. Changes in systemic inflammation markers and severity of symptoms in chronic obstructive pulmonary disease patients receiving adequate basic therapy / T. O. Pertseva, D. S. Mihailichenko // The Pharma Innovation Journal. – 2017. – Vol. 6 (2). – P. 93–96.
6. Михайліченко, Д. С. Взаємозв'язок рівня С-реактивного протеїну з деякими клінічними особливостями ХОЗЛ / Михайліченко Д. С. // Актуальні питання внутрішньої медицини : тези наук. доп. наук.-практ. конф., (Дніпропетровськ, 18–19 трав. 2016 р.). – Дніпропетровськ, 2016. – С. 215.
7. Михайліченко, Д. С. Рівень системного запалення у хворих на ХОЗЛ в залежності від ступеня вентиляційних порушень / Д. С. Михайліченко // Терапевтичні читання: збірник тез наук.-практ. конф., (м. Івано-Франківськ, 6–7 жовтня 2016 р.). – Івано-Франківськ, 2016. – С. 316.



8. Михайліченко, Д. С. Трансформуючий фактор росту- $\beta_1$  як маркер незворотньої бронхообструкції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Д. С. Михайліченко // Актуальні питання внутрішньої медицини : тези наук. доп. наук.-практ. конф., (Дніпропетровськ, 17–18 трав. 2017 р.). – Дніпропетровськ, 2017. – С. 189.

9. Pertseva, T. Levels of serum amyloid A (SAA) and C-reactive protein (C-RP) in stable COPD patients and its relationship with disease severity / T. Pertseva, D. Mihailichenko // 20th ERS Annual Congress Milan, Italy, 9–13 September 2017: Abst. – Milan, 2017. – PA3605.

10. Pertseva, T. Influence of tobacco-smoking on serum level of transforming growth factor (TGF) beta-1 in COPD patients / T. Pertseva, D. Mihailichenko // 20th ERS Annual Congress Milan, Italy, 9–13 September 2017 : Abst. – Milan, 2017. – Publ. PA3602.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на:

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новини і перспективи медичної науки», м. Дніпропетровськ, 14 – 15 травня 2016 р., стендова доповідь та опубліковані тези у збірнику конференції;
- науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини», м. Дніпропетровськ, 17 – 18 травня 2017 р., стендова доповідь та опубліковані тези у збірнику конференції;
- на 20-му щорічному конгресі Європейського Респіраторного Товариства (European Respiratory Society), м. Мілан, 9 – 13 вересня 2017 р., дві стендові доповіді та двоє опублікованих тез у збірнику конференції.

## ДОДАТОК Б

## Акти впровадження результату наукового дослідження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КУ «Запорізька

багатопрофільна лікарня №9»

Нерянов К.Ю.

1 листопада 2017 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕРЖАВНОГО ЗАКЛАДУ  
«ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МІНІСТЕРСТВА  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб диференційної діагностики ступенів тяжкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень».
2. **Установа-розробник:** Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.  
Укладачі: Перцева Т. О., Конопкіна Л. І., Коваль Д. С. (Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»).
3. **Джерело інформації:** Пат. № UA120444 U Спосіб диференційної діагностики ступенів тяжкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень. МПК (2006) А61К 35/42 (2015.01); А61Р 11/00. Заявка № u201708410 від 16.08.2017. Опубл 25.10.2017, бюл. № 20. Автори: Перцева Тетяна Олексіївна, Конопкіна Людмила Іванівна, Коваль Дар'я Сергіївна.
4. **Де і коли впроваджено:** в КУ «Запорізька багатопрофільна лікарня №9» інформаційно-методичне відділення, з 26.10.2017 по 28.11.2017р.
5. **Ефективність впровадження:** за результатами дослідження, при пограничних значеннях ОФВ<sub>1</sub> (між II та III, а також III та IV ступенями вентиляційних порушень) більш високий рівень трансформуючого фактора росту-β<sub>1</sub> та більш низький рівень сироваткового амілоїду а будуть вказувати на тяжкий перебіг ХОЗЛ. Підбір терапії для хворого буде відрізнятися у залежності від рівня маркера запалення та рівня маркера фіброзу.
6. **Зауваження:** немає.

Відповідальні за впровадження: зав. пульмонологічним відділенням  
Барінов С.С.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар  
 Комунальний заклад «Криворізька міська  
 клінічна лікарня №2»  
 Дніпропетровської обласної ради»  
 Світловський Олександр Арсентійович

« 27 » 11 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ  
 РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕРЖАВНОГО ЗАКЛАДУ  
 «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МІНІСТЕРСТВА  
 ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

- Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб диференційної діагностики ступенів тяжкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень».
- Установа-розробник:** Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.  
 Укладачі: Перцева Т. О., Конопкіна Л. І., Коваль Д. С. (Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»).
- Джерело інформації:** Пат. № UA120444 U Спосіб диференційної діагностики ступенів тяжкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень. МПК (2006) А61К 35/42 (2015.01); А61Р 11/00. Заявка № u201708410 від 16.08.2017. Опубл 25.10.2017, бюл. № 20. Автори: Перцева Тетяна Олексіївна, Конопкіна Людмила Іванівна, Коваль Дар'я Сергіївна.
- Де і коли впроваджено:** Комунальний заклад «Криворізька міська клінічна лікарня №2» Дніпропетровської обласної ради», терапевтичне відділення, з 26.10.2017 по 27.11.2017 р.
- Ефективність впровадження:** за результатами дослідження, при пограничних значеннях ОФВ<sub>1</sub> (між II та III, а також III та IV ступенями вентиляційних порушень) більш високий рівень трансформуючого фактора росту-β<sub>1</sub> та більш низький рівень сироваткового амілоїду а будуть вказувати на тяжкий перебіг ХОЗЛ. Підбір терапії для хворого буде відрізнятися у залежності від рівня маркера запалення та рівня маркера фіброзу.
- Зауваження:** немає.

Зав. терапевтичним відділенням

« 27 » 11 2017 р.

Ляшенко Л. І.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар  
КЗ «Дніпропетровської шостої  
міської клінічної лікарні»  
Дніпропетровської обласної ради  
Сірий Олександр Євгенович  
«27» листопада 2017 р.



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ  
РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕРЖАВНОГО ЗАКЛАДУ  
«ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МІНІСТЕРСТВА  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб диференційної діагностики ступенів тяжкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень».
2. **Установа-розробник:** Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.  
Укладачі: Перцева Т. О., Конопкіна Л. І., Коваль Д. С. (Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»).
3. **Джерело інформації:** Пат. № UA120444 U Спосіб диференційної діагностики ступенів тяжкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень МПК (2006) A61K 35/42 (2015.01); A61P 11/00 Заявка № u201708410 від 16.08.2017 Опубл 25.10.2017, бюл. № 20. Автори: Перцева Тетяна Олексіївна, Конопкіна Людмила Іванівна, Коваль Дар'я Сергіївна.
4. **Де і коли впроваджено:** КЗ «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради», терапевтичне відділення, з 26.10.2017 по 27.11.2017 р.
5. **Ефективність впровадження:** за результатами дослідження, при пограничних значеннях  $ОФВ_1$  (між II та III, а також III та IV ступенями вентиляційних порушень) більш високий рівень ТФР- $\beta_1$  та більш низький рівень САА будуть вказувати на тяжкий перебіг ХОЗЛ. В залежності від цього і підбір терапії для хворого буде відрізнятися за ступенями тяжкості.
6. **Зауваження:** немає.

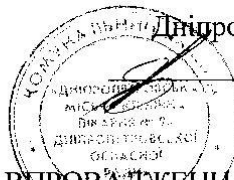
Зав. Терапевтичним відділенням  
27.11.2017 р.

Татаренко В. А.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар  
КЗ «Дніпропетровської міської  
клінічної лікарні №9»

Дніпропетровської обласної ради»  
Фінкова Олена Петрівна  
«27» листопада 2017 р.



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ  
РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕРЖАВНОГО ЗАКЛАДУ  
«ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МІНІСТЕРСТВА  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб диференційної діагностики ступенів тяжкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень».
2. **Установа-розробник:** Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.  
Укладачі: Перцева Т. О., Конопкіна Л. І., Коваль Д. С. (Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»).
3. **Джерело інформації:** Пат. № UA120444 U Спосіб диференційної діагностики ступенів тяжкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень МПК (2006) A61K 35/42 (2015.01); A61P 11/00 Заявка № u201708410 від 16.08.2017 Опубл 25.10.2017, бюл. № 20. Автори: Перцева Тетяна Олексіївна, Конопкіна Людмила Іванівна, Коваль Дар'я Сергіївна.
4. **Де і коли впроваджено:** КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня №9» Дніпропетровської обласної ради» терапевтичне відділення, з 26.10.2017 по 27.11.2017 р.
5. **Ефективність впровадження:** за результатами дослідження, при пограничних значеннях ОФВ<sub>1</sub> (між II та III, а також III та IV ступенями вентиляційних порушень) більш високий рівень трансформуючого фактора росту-β1 та більш низький рівень сироваткового амілоїду а будуть вказувати на тяжкий перебіг ХОЗЛ. Підбір терапії для хворих буде відрізнятися у залежності від рівня маркера запалення та рівня маркера фіброзу.

6. **Зауваження:** немає.

Зав. Терапевтичним відділенням  
27.11.2017 р.

Кондратьєва А. В.



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120444** (13) **U**  
 (51) МПК (2017.01)  
**A61K 35/42** (2015.01)  
 A61P 11/00

МІНІСТЕРСТВО  
 ЕКОНОМІЧНОГО  
 РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
 УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2017 08410</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>16.08.2017</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.10.2017</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.10.2017, Бюл.№ 20</b></p>	<p>(72) Винахідник(и):  <b>Перцева Тетяна Олексіївна (UA),          Конопкіна Людмила Іванівна (UA),          Коваль Дар'я Сергіївна (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и):  <b>ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД          "ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА          АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ",          вул. Севастопольська, 19, м. Дніпро, 49005          (UA),          Коваль Дар'я Сергіївна,          вул. Новокримська, 5, кв. 135, м. Дніпро,          49055 (UA)</b></p>
--	--

## (54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ СТУПЕНІВ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

### (57) Реферат:

Спосіб диференційної діагностики ступенів тяжкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень включає загальноклінічні методи обстеження та визначення в сироватці крові концентрації трансформуючого фактора росту -  $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ), причому додатково визначають вміст сироваткового амілоїду А (САА) і, якщо рівень САА становить 237,18-262,56 нг/мл при рівні ТФР- $\beta_1$  в межах 2170,175-4693,55 пг/мл, діагностують I ступінь тяжкості, якщо рівень САА становить 262,57-355,74 нг/мл при рівні ТФР- $\beta_1$  в межах 5725,81-7976,19 пг/мл, діагностують II ступінь тяжкості, якщо рівень САА становить 355,75-967,21 нг/мл при рівні ТФР- $\beta_1$  в межах 7153,23-14428,60 пг/мл, діагностують III ступінь тяжкості, якщо рівень САА становить 154,74-237,17 нг/мл при рівні ТФР- $\beta_1$  в межах 15791,20-37527,60 пг/мл, діагностують IV ступінь тяжкості.

UA 120444 U