

УДК 616.24-002-007.272-036.12(043.3)

МАРКЕРИ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА НАДМІРНА МАСА ТІЛА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ ІІІ СТУПЕНЕМ БРОНХООБСТРУКЦІЇ

М. М. Островський, Н. В. Корж*Івано-Франківський національний медичний університет*

Резюме. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є одним з найзначущих хронічних патологічних станів в сучасному суспільстві та широко розповсюджена як у розвинутих країнах, так і у тих, що розвиваються. Протягом останніх років вивчення проблеми виникнення та перебігу ХОЗЛ тісно пов'язане з встановленням ролі імунного дисбалансу, який є одним із провідних факторів розвитку хронічного запалення як в бронхах, так і в легенях, та все більше уваги приділяють вивченню даних порушень при різних фенотипах ХОЗЛ, зокрема і у поєднанні з надмірною масою тіла, яка є добре вивченим чинником ризику розвитку та швидкого прогресування цілого ряду хронічних захворювань, в тому числі і патології дихального тракту. *Метою даного дослідження* було визначення діагностичної значущості сироваткових рівнів CRP, TNF-а при загостренні ХОЗЛ із ІІІ ступенем бронхообструкції у хворих з надмірною масою тіла для оптимізації тактики ведення й лікування.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, надмірна маса тіла, функція зовнішнього дихання, CRP, TNF-а.

*М. М. Островський**Завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології з курсом професійних хвороб, д. мед. н., проф.**Україна, м. Івано-Франківськ, e-mail: mykola.m.ostrovskyy@gmail.com**Астма та Алергія, 2019, № 2, С. 10–16.*

SYSTEMIC INFLAMMATORY MARKERS AND OVERWEIGHT IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH III DEGREE OF BRONCHIAL OBSTRUCTION

M. Ostrovskyy, N. Korzh

Abstract. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is one of the most significant chronic pathological conditions in modern society and is widespread in both developed and developing countries. In recent years, the study of the development and course of COPD has been closely related to the identification of the role of immune imbalance, which is one of the leading factors in the development of chronic inflammation both in the bronchi and in the lungs. More and more attention is paid to the study of these disorders in different COPD phenotypes, particularly in combination with overweight, which is a well-studied risk factor for the development and rapid progression of a variety of chronic diseases, including respiratory tract pathology. The objective of the study was to determine the diagnostic significance of blood serum levels of CRP and TNF- α in exacerbation phase of COPD with III degree of bronchial obstruction in obese patients in order to improve management and treatment.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, overweight, respiratory function, CRP, TNF- α .

*Mykola Ostrovskyy**Head of Department of Phthiology and Pulmonology with the course of Occupational Diseases,**Doctor of Medical Science, professor**Ukraine, Ivano-Frankivsk, e-mail: mykola.m.ostrovskyy@gmail.com**Asthma and Allergy, 2019, 2, P. 10–16.*

МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ С III СТЕПЕНЬЮ БРОНХООБСТРУКЦИИ

Н. Н. Островский, Н. В. Корж

Резюме. Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является одним из самых значимых хронических патологических состояний в современном обществе и широко распространено как в развитых, так и в развивающихся странах. В последние годы изучение проблемы возникновения и течения ХОЗЛ тесно связано с установлением роли иммунного дисбаланса, который является одним из ведущих факторов развития хронического воспаления как в бронхах, так и в легких, и все больше внимания уделяют изучению данных нарушений при различных фенотипах ХОЗЛ, в том числе и в сочетании с избыточной массой тела, которая является хорошо изученным фактором риска развития и быстрого прогрессирования целого ряда хронических заболеваний, в том числе и патологии дыхательного тракта. *Целью данного исследования* было определение диагностической значимости сывороточных уровней CRP, TNF-а при обострении ХОЗЛ с III степенью бронхообструкции у больных с избыточной массой тела для оптимизации тактики ведения и лечения.

Ключевые слова. хронические обструктивные заболевания легких, избыточная масса тела, функция внешнего дыхания, CRP, TNF-а.

Н. Н. Островский

*Заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии с курсом профессиональных болезней, д. мед. н., проф.
Украина, Ивано-Франковск, e-mail: mykola.m.ostrovskyy@gmail.com*

Астма и Аллергия, 2019, № 2, С. 10–16.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією із найрозповсюдженіших патологій людства і потребує глобальних ресурсів для його раннього виявлення, а відтак подальшого дієвого лікування. Попередження виникнення та раціональне лікування даної патології вважається одним із пріоритетних завдань сучасної пульмонології. Згідно з існуючими уявленнями ХОЗЛ — це прогресуюче гетерогенне захворювання, яке характеризується стійкими респіраторними симптомами та обмеженням прохідності дихальних шляхів через патологічні зміни, що спричинені впливом шкідливих чинників і часто поєднується з супутньою патологією, яка визначає прогноз, тяжкість перебігу, лікувальну тактику і програму реабілітації [10, 11, 27]. Це захворювання привертає до себе увагу насамперед прогресуючим перебігом, втратою працездатності, високою інвалідизацією та смертністю. Так у 1990 р. ХОЗЛ займало шосте місце серед усіх причин смерті, а вже в 2001 р. від цього захворювання померли 2,7 млн. чоловік, що склало 5 % всіх смертей у світі [4, 12]. Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) на ХОЗЛ страждає 210 мільйонів людей і за прогнозами через десять років ця кількість збільшиться на 30 % (WHO, 2014). Також, дуже важливим фактором, що зумовлює актуальність проблеми ХОЗЛ, є висока вартість лікування цієї патології для системи охорони здоров'я та суспільства в цілому. Згідно з даними Глобальної ініціативи (GOLD, 2017–2018) в ЄС щорічні прямі витрати на ХОЗЛ досягають 38,6 млрд. євро. Витрати на ХОЗЛ в цілому в три рази перевищують витрати на бронхіальну астму [11, 20].

Це патологія зі складним і до кінця не вивченим, багатогранним патогенезом, для якої характерним є епізодичність перебігу з чергуванням періодів ремісії та загострень, які є найбільш небезпечною фазою та зумовлюють тяжкість перебігу. Часті загострення різко збільшують витрати на лікування хворого та негативно впливають на якість життя пацієнтів, що пояснюється ескалацією режимів терапії ХОЗЛ, особливо за потреби госпіталізації [17, 27].

Згідно сучасних даних в основі більшості хвороб легень та бронхів лежить запалення як реакція організму на локальну альтерацію, яке може бути спричинене не лише дією бактерій чи вірусів, але й впливом речовин антигенної чи гаптенної природи, при чому в останньому випадку розвивається гіперчутливість до алергенів, що є особливим вектором реалізації запалення [5, 6]. Запуск запалення в сенсibilізованому організмі супроводжується вираженим розладом мікроциркуляції з наявністю ексудації, розвитком набряку, хемотаксисом лейкоцитів до вогнища запалення і місцевою проліферацією клітинних елементів [7, 8]. Локальний запальний процес при ХОЗЛ викликає системну запальну реакцію, що призводить не тільки до зниження функціональної здатності легень, а й формування системних проявів і наслідків, в тому числі й депресії, остеопорозу, ендотеліальної дисфункції і серцево-судинних захворювань, втрати м'язової маси й дисфункції скелетних м'язів [23].

До недавнього часу ведучою була точка зору, що виключно ступінь тяжкості бронхіальної обструкції пов'язана зі збільшенням частоти загострень [1, 3]. Залежність між частотою загострень і тяжкістю

симптомів продемонстрована у висновках вагомих проспективних досліджень [4, 9]. Багато зусиль приділено оцінці можливої ролі і позалегеневих факторів щодо підвищення ризиків загострення ХОЗЛ [2, 12]. Встановлено, що обтяжувати перебіг захворювання можуть наявні у хворих на ХОЗЛ коморбідні стани [15]. Коморбідність (лат. *co* — разом, *morbus* — хвороба) — це наявність додаткової клінічної картини, яка вже існує, або може з'явитись самостійно, крім існуючого вже захворювання, і завжди відрізняється від нього, але може мати спільні патогенетичні ланки [25]. Одним із таких станів, що може мати негативний вплив на перебіг ХОЗЛ є наявність надмірної маси тіла, що визнано однією з ключових проблем 21 століття і входить до числа неінфекційних захворювань, які призводять до зростання захворюваності та смертності, втрати працездатності та інвалідизації, а також чинником ризику розвитку та швидкого прогресування цілого ряду хронічних захворювань, в тому числі і патології респіраторного тракту [21, 25].

За даними ВООЗ нормою слід вважати індекс маси тіла (ІМТ) в межах (18,5–24,9) кг/м², показник ІМТ в межах (25,0–29,9) кг/м² потрібно розцінювати як надмірну масу тіла [22, 24]. Можливим механізмом нарощення ваги, при паралельній втраті м'язової маси тіла серед хворих на ХОЗЛ можуть бути зниження фізичної активності внаслідок задишки при фізичному навантаженні, тривале використання системних глюкокортикостероїдів з формуванням імуносупресивних ефектів на пізніх етапах еволюції хвороби [28]. Проте, відомо, що й сам перебіг ХОЗЛ супроводжується значними порушеннями імунітету, в тому числі цитокіновому профілю. Відомі дані й про те, що маніфестація системних впливів на ранніх етапах становлення ХОЗЛ може виникати раніше, ніж у периферійній крові буде задокументовано клінічно значуще епізодичне підвищення маркерів прозапальної активації [13, 14]. Запальна реакція являє собою складний механізм з безліччю клітин і молекул, де власне цитокіни і забезпечують послідовність та завершеність імунної відповіді [5, 18]. Саме особливості хронічної запальної реакції визначають характер і індивідуальність перебігу ХОЗЛ, швидкість прогресування патологічних змін і ефективність відповіді на терапію [8, 22]. Одним із компонентів такого хронічного запалення за Th1 типом є нейтрофільний запальний процес, що характеризується збільшенням нейтрофілів, макрофагів, Т-лімфоцитів. Ці прозапальні клітини (Th1) запускають підвищену клітинно-опосередковану відповідь, яка призводить до вивільнення різних цитокінів та медіаторів (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор, розчинні молекули міжклітинної адгезії-1), які є ключовими компонентами балансу прогресування запалення та, відповідно, і патології [13, 19]. Дані біологічно активні сполуки здатні спричинити активацію ендотелію, нарощувати подальшу експресію адгезивних молекул, що супро-

воджується черговим виділенням низькомолекулярних медіаторів запалення — гістаміну, простагландинів, що генералізують розвиток запальної реакції [14, 26].

Відомо, що ХОЗЛ супроводжується активацією системи антиоксидантного захисту і гострофазових білків, зокрема С-реактивного протеїну (CRP), який з'являється в плазмі крові вже через 4–6 годин після пошкодження. CRP здійснює одразу декілька функцій: медіаторну, транспортну, імуномодельючу. Він активує систему комплементу, стимулює захоплення макрофагами ліпопротеїдів, блокує синтез медіаторів запалення через ефект зв'язування фосфоліпідів мембран, проте, одночасно посилює й адгезію лейкоцитів до ендотелію, тобто посилює каскад запальних реакцій [3, 5].

На сьогодні чітко доведеним є факт можливості використання CRP як маркера активації бактеріальної інфекції при загостренні ХОЗЛ, а також те, що підвищення CRP у хворих на ХОЗЛ є незалежним предиктором прогресування бронхообструкції, розвитку дихальної недостатності, серцевосудинних захворювань і летальності [1, 13]. Проте, в літературних даних немає єдиної точки зору щодо можливості використання CRP та різних цитокінів при дестабілізації перебігу та розвитку фази загострення у хворих із ХОЗЛ на фоні надмірної ваги. Хоча, доведено, що надмірна маса супроводжується латентним запаленням жирової тканини, при чому продукти метаболізму жирних кислот стимулюють міграцію макрофагів та інших імункомпетентних клітин у жирову тканину [1, 22], яка є продуцентом більше як 50 адипокінів, що в свою чергу впливають на метаболізм ліпідів, процеси запалення, імунну систему [22].

Для визначення цінності CRP як біомаркера системного запалення або тяжкості ХОЗЛ було досліджено його вміст в сироватці крові порівняно з прозапальними цитокінами, зокрема, — TNF- α , який продукується переважно мононуклеарними фагоцитами та активованими Т-лімфоцитами та відноситься до сімейства факторів некрозу пухлин. TNF- α вважається ключовим прозапальним цитокіном і гострофазним білком, а також приймає участь в хронізації процесу, як за рахунок підвищення адгезії макрофагів, так і, опосередковано, через фактор активації тромбоцитів [25, 26]. Локалізація і виразність хронічного запалення, його характер та особливості пускових механізмів визначають специфіку патологічного процесу, індивідуальність клінічної симптоматики, швидкість прогресування ХОЗЛ також є маркерами адекватної терапії й прогнозу [22, 23].

З метою вивчення ролі прозапальних цитокінів у становленні й перебігу ХОЗЛ в Україні та інших державах проведено ряд наукових досліджень. Приміром, нам відомі праці, які демонструють цінність даних показників у якості прогностичного маркера при ХОЗЛ у хворих на артеріальну гіпертензію, асоційованого з підвищеною масою тіла [16]

та при бронхіальній астмі у поєднанні з ожирінням [2]. Проте, до кінця питання ролі прозапальних цитокінів, CRP в процесі генералізації запальної відповіді при падінні показника ОФВ₁ нижче 50 % у хворих із надмірною масою тіла залишається остаточно не визначеним.

Метою даного дослідження було визначення діагностичної значущості сироваткових рівнів CRP, TNF- α при загостренні ХОЗЛ у хворих з надмірною масою тіла для оптимізації тактики ведення й лікування.

Матеріали та методи

Верифікацію діагнозу ХОЗЛ та його формулювання проводили згідно Наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень». Пацієнти, що знаходились у стабільній фазі процесу отримували базисну терапію згідно чинного Наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р., що передбачає використання пролонгованих бронхолітиків, інгаляційних та/чи системних глюкокортикостероїдів, за потреби короткодійних бронхолітиків [14].

Основну групу дослідження склали 45 хворих на ХОЗЛ із III ступенем бронхообструкції (чоловіків — 37 (75,6 %), жінок — 11 (24,4 %) із надмірною масою тіла); середній вік — (61,9 \pm 3,1) років. Вони були розподілені на підгрупи в залежності від фази патології: до першої підгрупи увійшло 18 хворих (40 %) у стабільну фазу патологічного процесу, другу підгрупу склали 27 хворих (60 %) у фазу загострення. Групу порівняння склали 67 хворих на ХОЗЛ із III ступенем бронхообструкції (чоловіків — 51 (76,1 %), жінок 17 (25,4 %) із нормальною масою тіла; середній вік — (62,9 \pm 2,8) років. Вони теж були розподілені на підгрупи в залежності від фази патології: до першої підгрупи увійшло 25 хворих (37,3 %) у стабільну фазу патологічного процесу, підгрупу 2 склали 42 хворих (62,7 %) у фазу загострення.

Контрольну групу склали 23 практично здорових осіб без наявних ознак пульмонологічних захворювань та іншої патології внутрішніх органів репрезентативних за статтю, віком, з них 12 було із надмірною масою тіла.

Дослідження проводили у фазу ремісії та на момент верифікації розвитку фази загострення. Усі обстежені дали згоду на проведення клінічного дослідження.

Середня тривалість захворювання в обстежуваних із ХОЗЛ із III ступенем бронхообструкції становила (26,8 \pm 1,4) років у хворих із надмірною масою тіла, та (31,4 \pm 1,2) у хворих із нормальною масою тіла. Серед наявних факторів ризику, що спровокували виникнення у хворих ХОЗЛ як в основній, так і в групі порівняння, переважало куріння тютюну: відповідно 29 осіб (64,4 %), середній стаж куріння (17,8 \pm 2,1) пачко-років та 48 осіб (71,6 %), середній стаж куріння (19,9 \pm 2,2) пачко-років.

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) з характеристикою основних бронхообструктивних показників (форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за 1 хвилину (ОФВ₁)), проводили методом комп'ютерної спірометрії за допомогою апарату „SpiroCom medic” (ХАІ, м. Харків, Україна).

Рівні маркерів системного запалення визначалися кількісними методами у сироватці крові: TNF- α — за допомогою ELISA-наборів («Dialcon», Франція). Рівень CRP у сироватці крові визначали напівкількісним методом латекс-аглоїтинації за допомогою набору реактивів “Dialab” (Австрія).

Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані в пакетах програм EXCEL-2003 (№ 74017641-9475201-57075), STATISTICA 6.0 (№ 31415926535897). Оцінка достовірності відмінностей середніх величин для незв'язаних виборок виконувалася за критеріями Стьюдента і Манна-Уїтні, дисперсій — за критерієм Фішера. Різницю між порівнювальними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$, при цьому тенденцію змін вказували у діапазоні $0,05 < p < 0,10$ з наведенням рівня показника до десятих.

Результати та їх обговорення

Значення основних спірометричних показників ФЗД у основній групі та групі порівняння були ідентичними (табл.1).

Таблиця 1. Показники функції зовнішнього дихання (%) у хворих на ХОЗЛ із III ступенем бронхообструкції у залежності від маси тіла, (M \pm m)

Показники у підгрупах обстежених	Значення показника	
	Фаза ремісії	Фаза загострення
ОФВ ₁ (% належн.)		
Основна група, (n = 45)	40,2 \pm 3,1	33,3 \pm 3,0
Група порівняння, (n = 67)	45,5 \pm 3,4	38,4 \pm 3,2
ФЖЄЛ (% належн.)		
Основна група, (n = 45)	67,3 \pm 3,0	62,6 \pm 3,6
Група порівняння, (n = 67)	72,6 \pm 3,7	69,1 \pm 3,1
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ		
Основна група, (n = 45)	55,2 \pm 3,2	53,4 \pm 3,1
Група порівняння, (n = 67)	57,5 \pm 3,8	57,1 \pm 3,0

Як відображено у табл. 2, у пацієнтів на ХОЗЛ із III ступенем бронхообструкції з нормальною масою тіла спостерігалось зростання рівнів TNF- α та CRP сироватки крові у фазу ремісії у порівнянні з контрольною групою, а саме у 1,4 рази ($p < 0,05$) та у 2,3 рази ($p < 0,05$), відповідно. У фазу загострення рівні даних показників були вищими у 1,3 рази ($p < 0,05$) та у 2,6 рази ($p < 0,05$) від значень таких же показників групи порівняння у фазу ремісії та у 1,9 рази ($p < 0,05$) та у 6,1 рази ($p < 0,05$) від аналогічних показників у пацієнтів контрольної групи, відповідно.

Більш вираженими підвищення рівнів даних показників сироватки крові були у хворих з над-

Таблиця 2. Рівень CRP, TNF- α , ШОЕ у обстежених хворих на ХОЗЛ із III ступенем бронхообструкції в залежності від маси тіла, (M \pm m)

Показники	Основна група		Контрольна група, (n = 12)	Група порівняння		Контрольна група, (n = 11)
	1 підгрупа фаза ремісії, (n = 18)	2 підгрупа фаза загострення, (n = 27)		1 підгрупа фаза ремісії, (n = 25)	2 підгрупа фаза загострення, (n = 42)	
TNF- α , пг/мл	207,7 \pm 18,1* ^o	265,8 \pm 22,3# ^o	113,2 \pm 13,6	133,9 \pm 11,9*	178,8 \pm 10,9#	95,3 \pm 12,5
CRP, мг/л	12,4 \pm 1,5* ^o	20,6 \pm 1,9# ^o	5,1 \pm 1,3	6,6 \pm 0,4*	17,1 \pm 1,0#	2,8 \pm 0,3
ШОЕ, мм/год	17,8 \pm 2,7* ^o	22,5 \pm 2,0# ^o	11,7 \pm 3,1	12,9 \pm 3,0*	17,3 \pm 2,5#	9,7 \pm 3,2

Примітки: * — статистично достовірна різниця показника при порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$); # — статистично достовірна різниця показника при порівнянні фази ремісії та фази загострення патологічного процесу ($p < 0,05$); ^o — статистично достовірна різниця з аналогічним показником групи порівняння ($p < 0,05$).

мірною масою тіла, особливо при дестабілізації перебігу захворювання. Так нами відмічено зростання рівнів TNF- α та CRP сироватки крові у фазу загострення у порівнянні з фазою ремісії, а саме у 1,3 рази ($p < 0,05$) та у 1,7 рази ($p < 0,05$), відповідно, та у 2,3 рази ($p < 0,05$) та у 4,0 рази ($p < 0,05$) від аналогічних показників у пацієнтів контрольної групи. У фазу загострення рівні даних показників були вищими у 1,5 рази ($p < 0,05$) та у 1,2 рази ($p < 0,05$) від значень таких же показників групи порівняння.

При оцінці рівнів TNF- α та CRP сироватки крові в залежності від маси тіла, то у фазу ремісії у пацієнтів з надмірною масою тіла дані показники були у 1,6 рази ($p < 0,05$) та у 1,9 рази ($p < 0,05$) вищими від рівня аналогічних показників у групи порівняння, а більш вираженими зміни спостерігались у фазу загострення, де значення даних показників у пацієнтів основної групи перевищували значення групи порівняння у 1,5 рази ($p < 0,05$) та у 1,2 рази ($p < 0,05$), відповідно. Також нами спостерігалось і підвищення рівня ШОЕ у пацієнтів на ХОЗЛ із III ступенем бронхообструкції з надмірною масою тіла, де даний показник у фазу загострення був вищим у 1,9 рази ($p < 0,05$) від значень контрольної групи, у 1,3 рази ($p < 0,05$) від рівня даного показника у фазу ремісії та у 1,3 рази ($p < 0,05$) вищим рівня даного показника групи порівняння у фазу загострення,

відповідно. Отже, надмірна вага сприяла більш тяжчому перебігу захворювання.

Висновки

Надмірна маса тіла є фактором швидкого прогресування ХОЗЛ із III ступенем бронхообструкції, про що свідчить в 1,2 рази менша тривалість захворювання ($p < 0,05$) при паралельно меншому на 2,1 пачко-років стажі куріння.

Встановлено, що у фазу ремісії ХОЗЛ із III ступенем бронхообструкції наявність надмірної маси тіла у хворих супроводжується підвищенням рівнів у сироватці крові CRP у 1,9 рази ($p < 0,05$), TNF- α у 1,6 рази ($p < 0,05$) та ШОЕ у 1,4 рази ($p < 0,05$), порівняно з аналогічними показниками пацієнтів з нормальною масою тіла, що свідчить про те, що надмірна маса тіла призводить до тяжчого перебігу патології.

Розвиток фази загострення ХОЗЛ із III ступенем бронхообструкції у хворих із надмірною масою тіла супроводжується більш різким наростанням рівнів CRP на 21,9 %, TNF- α на 39,8 %, порівняно з показниками пацієнтів із нормальною масою тіла, причому дані зміни корелюють із підвищенням рівня ШОЕ відповідно для TNF- α ($r = 0,92$; $p < 0,05$), для CRP ($r = 0,97$; $p < 0,05$). Ці дані свідчать про те, що надмірна маса тіла є предиктором більш швидкого прогресування патології.

ЛІТЕРАТУРА

- Бичкова С. А. Клініко-функціональні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого з метаболічним синдромом. Лікарська справа. Врacheбное дело. 2014. № 7–8. С. 54–59.
- Галамба А. А., Товт-Коршинська М. І. Застосування показників якості життя у хворих на бронхіальну астму в практиці сімейного лікаря. Сімейна медицина. 2011. № 1. С. 30–33.
- Гашінова К. Ю. Системні ефекти і коморбідність у амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ. Укр. пульмонолог. журнал. 2013. № 2. С. 41–45.
- Гашінова К. Ю. Вплив коморбідної патології на частоту госпіталізацій при загостренні на хронічне обструктивне захворювання легень. Галиц. лікар. вісн. 2014. Т. 21, № 3. С. 15–14.
- Гуменюк М. І., Ільїнська І. Ф., Харченко-Севрюкова Г. С. Маркери системного запалення у хворих на ХОЗЛ. Укр. пульмонолог. журнал. 2014. № 3. С. 33–36.
- Дігтяр Н. І., Герасименко Н. Д., Савченко Л. В. Системне запалення низької інтенсивності як загальна основа хронічного обструктивного захворювання легень та коморбідних станів. Укр. пульмонолог. журнал. 2016. № 3. С. 64–68.
- Кірсанова М. П., Товт-Коршинська М. І., Брюзгіна Т. С. Оцінка жирнокислотного спектру ліпідів сироватки крові та мембран еритроцитів у хворих на

REFERENCES

- Bychkova SA, Bychkova NH. Kliniko-funktsionalnye osobennosti techeniya khronicheskogo obstruktivnogo zaboлевaniya legkikh, soyedinennogo s metabolicheskim sindromom (Clinical and functional peculiarities of the course of chronic obstructive pulmonary disease combined with metabolic syndrome). Likarska Sprava. Vrachebnoe Delo. 2014;7–8:54–59.
- Halamba AA, Tovt-Korshynska MI. Zastosuvannya pokaznykiv yakosti zhyttia u khvorykh na bronkhialnu astmu v praktytsi simeinoho likaria (Application of quality of life indicators in patients with bronchial asthma in the practice of a family doctor). Simeina medytsyna. 2011;1:30–33.
- Hashynova KYu. Systemni efekty i komorbidnist u ambulatornykh patsientiv z KhOZL (Systemic effects and comorbidity in outpatients with COPD). Ukr. Pulmonol. J. 2013;2:41–45.
- Hashynova KYu. Vplyv komorbidnoi patolohii na chastotu hospitalizatsii zahostrenni na khronichne obstruktivne zakhvoriuvannya lehen (Influence of comorbid pathology on the frequency of hospitalizations with exacerbation on chronic obstructive pulmonary disease). Halyskyi Likarskyi Visnyk. 2014;21(3):15–18.

- ХОЗЛ у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Укр. пульмонол. журнал. 2011. № 2. С. 52–54.
8. Конопкіна Л. І. Рівень маркерів системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень тяжкого перебігу у залежності від прихильності їх до планової терапії. Проблеми екології та медицини. 2012. Т. 16, № 5–6. С. 15–18.
 9. Конопкіна Л. І. Діагностична значущість деяких маркерів системного запалення при інфекційному загостренні хронічного обструктивного захворювання легень. Укр. пульмонол. журн. 2012. № 3. С. 31–34.
 10. Мостовий Ю. М. Хронічне обструктивне захворювання легень. Ключові питання. Укр. мед. часопис. 2016. № 4. С. 63–66.
 11. Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень». URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131008_0868.html (дата звернення 29.03.2019).
 12. Островський М. М., Варунків О. І., Малофій Л. С. та ін. Нові можливості впливу на бронхообструктивний синдром при загостреннях хронічного обструктивного захворювання легень. Галицький лікарський вісник. 2011. Т. 18, № 14. С. 116–121.
 13. Островський М. М., Стовбан М. П. Фенотип ХОЗЛ із частими загостреннями: вплив на швидкість прогресування хвороби і прогноз для пацієнта Здоров'я України. 2013. № 3(23). С. 29–30.
 14. Перцева Т. О., Саніна Н. А. Роль системних запальних процесів у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень. Укр. пульмонол. журнал. 2012. № 4. С. 48–50.
 15. Проблема коморбідних станів у Національній угоді з діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень із позиції власного досвіду. Обговорення Наказу № 555. Мостовий Ю. М., Распутіна Л. В., Довгань А. О., Овчарук М. В. Буківинський медичний вісник. 2014. Т. 18, № 3. С. 221–226.
 16. Ситник К. О., Бабак О. Я. Взаємозв'язок ІЛ-6 з обструктивними змінами функції зовнішнього дихання у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням. Щорічні терапевтичні читання: оптимізація профілактики, діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб: матеріали наук.-практ. конф. (Харків, 19–20 квітня 2012 р.). Харків, 2012. С. 214.
 17. Треумова С. І., Петров Є. Є., Боряк В. П. Хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з метаболічним синдромом. Вісник проблем біології і медицини. 2015. Вип. 1. С. 33–36.
 18. Фещенко Ю. І. ХОЗЛ в Україні: проблеми і пути рішення. Здоров'я України. 27.03.2015. URL: <http://health-ua.com/article/3876.html> (дата звернення 19.02.2019).
 19. Фещенко Ю. І., Чайковський Ю. Б., Островський М. М. та ін. Хронічне обструктивне захворювання легень: нові відтинки проблеми: монографія. К.; Івано-Франківськ: СМІК, 2016. 399 с.
 20. Agusti A., Thomas A. Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease. Proc. Am. Thorac. Soc. 2006. Vol. 3(6). P. 478–481. doi: 10.1080/15412550801941349.
 21. Angiotensin-like protein 4 and cardiovascular function in COPD. Rabe K. F., Lichtenhagen R., et al. BMJ Open Respiratory Research. 2016. Vol. 3, Issue 1. doi:10.1136/bmjresp-2016-000161.
 22. Assessment of leptin and resistin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Kumor-Kisielewska A., Kierszniewska-Stepien D., Pietras T., et al. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2013. Vol. 123(5). P. 215–220. DOI: 10.20452/pamw.1724.
 23. Barnes P. J., Celli B. R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur. Respir. J. 2009. Vol. 33. P. 1165–1185. doi: 10.1183/09031936.00128008.
 24. Body mass index and chronic airflow limitation in a worldwide population-based study. Vanfleteren L. E. et al. Chron. Respir. Dis. 2016. Vol. 13(2). P. 90–101. doi: 10.1177/1479972315626012.
 25. Celli B. R., MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur. Respir. J. 2004. Vol. 23. P. 932–946.
 26. Dahl M. C-reactive protein is a strong predictor of prognosis in COPD. Respiratory Medicine. 2007. Vol. 3(4). P. 122.
 27. Global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung diseases. NHLB/WHO workshop report. URL: <http://www.goldcopd.com> (Last accessed 06.02.2019).
 28. Han M. K., Agusti A., Calverley P. M. et al. COPD phenotypes: The future of COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. Vol. 182. P. 598–604. doi: 10.1164/rccm.200912-1843CC.
 5. Humeniuk MI, Ilińska IF, Kharchenko-Sevriukova HS. Markery systemnoho zapalennia u khvorykh na KhOZL (Systemic inflammatory markers in patients with COPD). Ukr. Pulmonol. J. 2014;3:33–36.
 6. Dihtiar NI, Herasymenko ND, Savchenko LV, et al. Systemne zapalennia nyzkoi intensyvnosti yak zahalna osnova khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen ta komorbidnykh staniv (Low-grade systemic inflammation as the common ground for chronic obstructive pulmonary disease and comorbid conditions). Ukr. Pulmonol. J. 2016;3:64–68.
 7. Kirsanova MP, Tovt-Korshynska MI, Briuzkhina TS. Otsinka zhyrnokyslotnoho spektru lipidiv syrovatky krovi ta membran erytrotsytiv u khvorykh na KhOZL u poiednanni z arterialnoiu hipertenzieiu (Evaluation of the fatty-acid profile of serum lipids and red-cell membranes in patients with COPD in combination with arterial hypertension). Ukr. Pulmonol. J. 2011;2:52–54.
 8. Konopkina LI. Riven markeriv systemnoho zapalennia u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen tiazhko perebihu u zalezhnosti vid prykhylnosti yikh do planovoi terapii (Level of markers of systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease of severe course depending on their adherence to planned therapy). Problemy Ekolohii ta Medytsyny. 2012;16(5–6):15–18.
 9. Konopkina LI. Diahnostychna znachushchist deiakyykh markeriv systemnoho zapalennia pry infektsiynomu zahostrenni khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen (Diagnostic significance of some markers of systemic inflammation in the infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease). Ukr. Pulmonol. J. 2012;3:31–34.
 10. Mostovyi YuM. Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen. Kluchovi pytannia (Chronic obstructive pulmonary disease. Key issues). Ukr. Med. Chasopys. 2014;4:63–66.
 11. Order of the Ministry of Health of Ukraine №555 from June 27, 2013 "Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tekhnohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoriuvanni lehen (On approval and implementation of medical-technological documents on standardization of medical care in chronic obstructive pulmonary disease)". Kyiv, 2013:146p. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131008_0868.html (Last accessed 29.03.2019).
 12. Ostrovskiy MM, Varunkiv OI, Malofii LS, et al. Novi mozhlyvosti vplyvu na bronkhobstruktyvnyi syndrom pry zahostrenniakh khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen (New possibilities to influence broncho-obstructive syndrome in case of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease). Halyskiy Likarskiy Visnyk. 2011;18(14):116–121.
 13. Ostrovskiy MM, Stovban MP. Fenotyp KhOZL iz chastyymi zahostrenniamy: vplyv na shvydkist prohresuvannia khvoroby i prohnoz dlia patsiienta (Phenotype of COPD with frequent exacerbations: the effect on the rate of progression of the disease and the prognosis for the patient). Zdorovia Ukrainy. 2013;3(23):29–30.
 14. Pertseva TO, Sanina NA. Rol systemnykh zapalnykh protsesiv u patogenezi khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen (The role of systemic inflammatory processes in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease). Ukr. Pulmonol. J. 2012;4:48–50.
 15. Mostovoi YuM, Rasputina LV, Dovhan AO, Ovchарuk MV. Problema komorbidnykh staniv u Natsionalni uhozi z diahnostryky ta likuvannia khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen iz pozytsii vlasnoho dosvidu. Obhovorennia Nakazu №555. (The problem of comorbid conditions in the National agreement on the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease from the standpoint of own experience. Discussion of the Order №555). Bukovynskiy Medychnyi Visnyk. 2014;18(3):221–226.
 16. Sytnyk KO, Babak OYa. Vzaiemozviazok IL-6 z obstruktyvnymy zminamy funktsii zovnishnoho dykhannia u khvorykh na arterialnu hipertenziiu z ozhyrinniam (Interconnection of IL-6 with obstructive changes in the function of external respiration in patients with arterial hypertension with obesity). Shchorichni terapevtychni chytannia: optymizatsiia profilaktyky, diahnostryky ta likuvannia v klinitsi vnutrishnikh khvorob : materialy nauk.-prakt. konf. (19–20 kvitnia 2012 r., Kharkiv). Kharkiv. 2012:214.
 17. Treumova SI, Petrov YeYe, Boriak VP. Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen u poiednanni z metaboličnym syndromom (Chronic obstructive pulmonary disease combined with metabolic syndrome). Visnyk Problem Biologii i Medytsyny. 2015;1:33–36.
 18. Feshchenko YuI. KhOZL v Ukraine: problemy i puti resheniia (COPD in Ukraine: problems and solution). Zdorovia Ukrainy. March 27, 2015. <http://health-ua.com/article/3876.html> (Last accessed 19.02.2019).
 19. Feshchenko YuI, Chaikovskiy YuB, Ostrovskiy MM, et al. Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen. Novi vidtinky problemy (Chronic obstructive pulmonary disease. New shades of the problem). K.; Ivano-Frankivsk: SIMYK, 2016:399p.
 20. Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. COPD. 2008;5:133–138. doi: 10.1080/15412550801941349.
 21. Angiotensin-like protein 4 and cardiovascular function in COPD. Rabe KF, Lichtenhagen R, et al. BMJ Open Respiratory Research. 2016;3(1). doi:10.1136/bmjresp-2016-000161.

22. Kumor-Kisielewska A, Kierszniewska-Stepien D, Pietras T, et al. Assessment of leptin and resistin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2013;123(5):215–220. DOI: 10.20452/pamw.1724.
23. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009;33:1165–1185. doi:10.1183/09031936.00128008.
24. Vanfleteren LE, et al. Body mass index and chronic airflow limitation in a worldwide population-based study. *Chron.Respir.Dis.* 2016;13(2):90–101. doi:10.1177/1479972315626012.
25. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004;23:932–946.
26. Dahl M. C-reactive protein as a strong predictor of prognosis in COPD. *Respiratory Medicine*. 2007;3(4):122.
27. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2018. URL: <http://www.goldcopd.com> (Last accessed 06.02.2019).
28. Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. COPD phenotypes: The future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;182:598–604. doi: 10.1164/rccm.200912-1843CC.

Стаття надійшла до редакції: 19.04.2019

Після рецензування: 28.05.2019

Островський М. М.

ORCIDiD

<https://orcid.org/0000-0002-3922-0583>

Корж Н. В.

ORCIDiD

<https://orcid.org/0000-0002-4262-8600>