

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

На правах рукопису

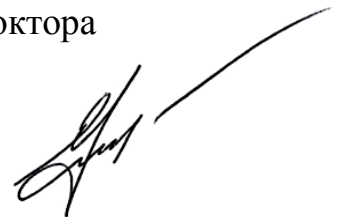
ГАШИНОВА КАТЕРИНА ЮРІЇВНА

УДК 616.24-007-272-036.1-037-031-085

**ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ:
ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕРАПІЇ З
УРАХУВАННЯМ ЛОКАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ ТА СИСТЕМНИХ
ПРОЯВІВ**

14.01.27 – пульмонологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора
медичних наук



Науковий консультант –
ПЕРЦЕВА Тетяна Олексіївна,
доктор медичних наук,
член-кореспондент НАМН України,
професор

Дніпропетровськ – 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП	8
РОЗДІЛ 1 ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЯК КОМПЛЕКСНА ПАТОЛОГІЯ: МЕХАНІЗМИ УРАЖЕННЯ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ, ВИНИКНЕННЯ СИСТЕМНИХ ПРОЯВІВ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗА НАЯВНОСТІ КОМОРБІДНИХ СТАНІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	21
1.1 Еволюція знань та етапи формування поняття «ХОЗЛ»: від суто бронхолегеневого ураження до комплексної патології	21
1.2 Вплив деяких системних проявів захворювання та коморбідних станів на перебіг ХОЗЛ	42
1.3 Роль оцінки локального ураження респіраторної системи в прогнозуванні перебігу ХОЗЛ	56
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	68
2.1 Дизайн роботи та загальна характеристика популяції дослідження	68
2.2 Методи досліджень	72
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНО- ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ПРЕДИКТОРИ ПОВТОРНИХ ТЯЖКИХ ЗАГОСТРЕНЬ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ	89
3.1 Визначення клініко-анамнестичних та лабораторно- інструментальних характеристик, що впливають на виникнення повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ	91
3.2 Встановлення факторів, що призводять до подовження строків госпіталізації при загостренні ХОЗЛ	107
3.3 Розробка моделі прогнозування ймовірності повторної госпіталізації через загострення ХОЗЛ за допомогою інформативних	

клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних параметрів	113
3.4 Узагальнення результатів дослідження	118
РОЗДІЛ 4 КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА СИСТЕМНІ ПРОЯВИ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ПРОГНОЗУ ПЕРЕБІГУ ТА ОПТИМІЗАЦІЇ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ АМБУЛАТОРНИХ ХВОРИХ	121
4.1 Загальна характеристика амбулаторних хворих на ХОЗЛ	122
4.2 Вплив антропометричних характеристик та нутритивного статусу на прогноз перебігу ХОЗЛ в амбулаторних хворих.....	127
4.3 Клініко-анамнестичні характеристики амбулаторних хворих на ХОЗЛ та їх вплив на перебіг захворювання	137
4.4 Використання показників функціонального стану дихальної системи для моделювання прогнозу перебігу ХОЗЛ	155
4.5 Оцінка виразності та виду системних запальних реакцій в амбулаторних хворих на ХОЗЛ з метою прогнозування перебігу захворювання	162
4.6 Вплив клініко-антропометричних та лабораторно-функціональних характеристик амбулаторних хворих на частоту загострень та госпіталізацій внаслідок загострення ХОЗЛ	166
4.7 Розробка моделі прогнозування ймовірності загострення та госпіталізації через загострення у стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ за допомогою інформативних антропометричних, клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних параметрів	170
4.8 Узагальнення результатів дослідження	179
РОЗДІЛ 5 УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ НА ПІДСТАВІ ВИЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ ЛОКАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ	181
5.1 Удосконалення діагностики ХОЗЛ та тактики ведення хворих	

шляхом дослідження рівня α -1-антитрипсину в сироватці крові	181
5.2 Роль вимірювання фракції оксиду азоту в повітрі, що видихується, для покращення моніторингу ХОЗЛ	195
5.3 Плазмовий сурфактантний білок Д як специфічний маркер ураження бронхолегеневої системи при ХОЗЛ	215
5.4 Узагальнення результатів дослідження	236
РОЗДІЛ 6 ПЕРЕВІРКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ МОДЕЛІ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ	241
6.1 Результати дослідження	241
6.2 Узагальнення результатів дослідження	253
РОЗДІЛ 7 ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ З УРАХУВАННЯМ ОСОБЛИВОСТЕЙ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦІЄНТІВ	255
7.1 Оптимізація лікування амбулаторних хворих на ХОЗЛ з ознаками втоми дихальної мускулатури	255
7.2 Індивідуалізація лікування амбулаторних хворих на ХОЗЛ з урахуванням рівня сурфактантного білка Д у плазмі венозної крові ..	265
7.3 Узагальнення результатів дослідження	276
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	278
ВИСНОВКИ	298
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	302
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	304

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ

ААТ	– α -1-антитрипсин;
АТТ	– Американське торакальне товариство;
БАКД	– β_2 -агоніст короткої дії;
БАТД	– β_2 -агоніст тривалої дії;
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я;
ГЕРХ	– гастроезофагіальна рефлюксна хвороба;
ДК	– діагностичний коефіцієнт;
ДМ	– дихальні м'язи;
ДН	– дихальна недостатність;
ЕКГ	– електрокардіографія;
ЄРТ	– Європейське респіраторне товариство;
ЖЄЛ	– життєва ємність легень;
% ЖТ	– відсоток маси жирової тканини;
ЗБ	– загальний білок;
ІГКС	– інгаляційний глюкокортикостероїд;
ІМТ	– індекс маси тіла;
ІМТВЖ	– індекс маси тканини, що є вільною від жиру;
ІХС	– ішемічна хвороба серця;
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я;
% МТ	– відсоток маси м'язової тканини;
ОТ	– особистісна тривожність;
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за першу секунду;
ОФВ ₆	– об'єм форсованого видиху за шість секунд;
П/Р	– пачка-рок;
ПШВ	– пікова швидкість видиху;
СБД	– сурфактантний білок Д;
СЗР	– системна запальна реакція;
СТ	– ситуативна тривожність;

- ТВЖ – тканина, що є вільною від жиру;
- ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень;
- ФЗД – функція зовнішнього дихання;
- ФШВ₂₅ – форсована швидкість видиху при 25 % ФЖЄЛ;
- ФШВ₅₀ – форсована швидкість видиху при 50 % ФЖЄЛ;
- ФШВ₇₅ – форсована швидкість видиху при 75 % ФЖЄЛ;
- ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень;
- ЧДР – частота дихальних рухів;
- ЧСС – частота серцевих скорочень;
- СІ – confidence interval (інтервал довіри);
- I – Kullback information gain (інформаційна міра Кульбака – інформаційність ознаки);
- I_j – інформативність діапазону (градації) ознаки;
- FeNO – fractional exhaled nitric oxide (фракція оксиду азоту в повітрі, що видихується);
- GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень);
- M – mean (середня величина);
- m – standard error (стандартна помилка);
- Me – median (медіана);
- MRC – Medical Research Council (Медична дослідницька рада);
- mMRC – modified Medical Research Council (модифікована шкала Медичної дослідницької ради);
- 6MWD – 6 minutes' walk distance (відстань, що пройдена при тесті з 6-хвилинною ходьбою);
- 6MWT – 6 minutes' walk test (тест з 6-хвилинною ходьбою);
- NHLBI – National Heart, Lung, and Blood Institute (Національний інститут Серця, Легень та Крові);
- OR – Odds ratio (відношення шансів);
- P – proportion (відносна частота);

- PE max – maximal expiratory pressure (максимальний статичний тиск на видиху);
- PI max – maximal inspiratory pressure (максимальний статичний тиск під час вдиху);
- R – Spearman correlations (коефіцієнта кореляції Спірмена);
- SD – standard deviation (середньоквадратичне відхилення);
- SpO₂ – насичення (сатурація) киснем артеріальної крові;
- χ^2 – Chi-square (Хі-квадрат).

ВСТУП

Актуальність теми. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є надзвичайно злободенною медичною та економічною проблемою не тільки в Україні, а й в усьому світі, через значну поширеність, тяжкість перебігу, високий ризик смерті та величезні витрати на ведення хворих [3, 46, 47, 48, 287, 288, 289]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) відносить ХОЗЛ до захворювань з колосальним рівнем соціального тягаря як для окремих осіб і сімей, так і для суспільства в цілому [9].

ХОЗЛ є широко розповсюдженим недугом у розвинутих державах і в тих країнах, що розвиваються. Станом на 2010 р. у світі існувало більше 328 мільйонів осіб (168 мільйонів чоловіків та 160 мільйонів жінок) з цим захворюванням [538]. При тому, за оцінками ВООЗ, не менш ніж 65 мільйонів мешканців нашої планети страждають на помірне або тяжке ХОЗЛ [140]. Захворюваність ХОЗЛ, на відміну від більшості інших хронічних хвороб, неухильно прогресує внаслідок значного та тривалого впливу факторів ризику і старіння населення [36, 47, 48, 140, 289]. З 1990 до 2010 рр. цей показник підвищився більше, ніж у півтора рази [538]. За офіційними відомостями, що опановані в останній редакції Глобальної Ініціативи з Хронічного Обструктивного Захворювання Легень (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD), незважаючи на помітне варіювання показників від країни до країни, поширення ХОЗЛ у світі складає у середньому 6 %. Серед населення у віці більше 40 років на ХОЗЛ страждає від 8 до 22 % [36]. Крім того, тривожними є дані про високу (3-11 %) захворюваність у осіб, які ніколи не курили [332].

Згідно з думкою провідних вітчизняних учених, далекою від задовільної є статистика стосовно ХОЗЛ і в Україні [22, 46, 47, 52]. У нашій державі поширеність хвороб органів дихання у 2006–2010 рр. за офіційними даними становила від 23758,7 до 24483,5 на 100 тис. населення, а захворюваність хронічним бронхітом – від 255,3 до 210,5. За приблизними відомостями

неофіційної статистики, сучасна ситуація характеризується захворюваністю населення України на ХОЗЛ на рівні 7 %, тобто охоплює приблизно три мільйони осіб [16, 22].

Свого часу, хвороба частіше зустрічалася у чоловіків, але через збільшення вживання тютюну серед жінок у економічно благополучних розвинутих країнах і більш високий ризик впливу забруднення повітря в країнах з низьким рівнем доходу, в даний час ХОЗЛ вражає чоловіків і жінок майже однаково [371, 538].

ХОЗЛ є одним з основних чинників смертей у світі [36, 289]. У 2005 р. від нього померло більше трьох мільйонів осіб, що відповідає 5 % усіх смертей. Відомо, що майже 90 % летальних випадків від ХОЗЛ спостерігається в країнах з низьким і середнім рівнем доходу [538]. Згідно з прогнозом експертів ВООЗ, що нині вже вважається історичним, до 2020 р. очікується зниження смертності від інфарктів, інсультів, туберкульозу та інших хронічних захворювань, у той час як кількість пацієнтів з ХОЗЛ буде неухильно підвищуватися, а саме захворювання стане третім за значущістю чинником смерті [382]. У 2002 р. ХОЗЛ була п'ятою провідною причиною летальності, і передбачалося, що якщо терміново не буде вжито заходів щодо зниження факторів ризику, особливо вживання тютюну, загальна смертність від ХОЗЛ зросте більше, ніж на 30 % [140]. Проте, за результатами систематичного аналізу глобальної та регіональної смертності, вже у 2010 р. ХОЗЛ посіло третє місце серед основних чинників смерті у світі, залишивши попереду лише ішемічну хворобу серця (ІХС) та гострі порушення мозкового кровообігу [282].

На сучасному етапі розвитку пульмонології не викликає сумнівів факт, що загострення є найбільш небезпечною подією у житті хворих на ХОЗЛ [36, 45, 289, 383]. Як правило, такі пацієнти переносять 1–4 і більше епізодів погіршень протягом року, котрі складають вагомую частку у структурі чинників госпіталізацій і смертей [8, 7]. Загострення значною мірою збільшує витрати на ведення хворого [49, 229, 251, 255, 351, 394]. Часті дестабілізації перебігу ХОЗЛ, особливо ті, що потребують лікування в стаціонарі, є доведеним

предиктором погіршення якості життя та можливої загибелі хворих [8, 229, 236, 237, 251, 357, 471]. Відомо, що загострення ХОЗЛ є найбільш важливим фактором значної втрати працездатності [383]. За даними Національного реєстру виписок зі стаціонару, у США кількість госпіталізацій через ХОЗЛ збільшилася з 15,9 у 1990 р. до 23,6 на 10000 осіб у 2005 р. [229]. Виняткової уваги потребують повторні госпіталізації. Встановлено, що при них витрати зазвичай значно вищі, ніж при початковому лікуванні в стаціонарі [251].

Виключна значущість загострень для прогнозування перебігу ХОЗЛ вперше була відображена в редакції GOLD, 2011 р. В цьому документі, навіть в визначенні поняття ХОЗЛ, підкреслено, що загострення а також супутня патологія суттєво впливають на тяжкість перебігу в окремих індивідуумів. Крім того, в GOLD, 2011 р. кількість загострень протягом минулого року вперше була визнана одним з основних критеріїв потенційних майбутніх ризиків для пацієнтів [286]. Аналогічний підхід був застосований і в Наказі № 555 Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 27 червня 2013 р. [36], що в теперішній час регламентує надання медичної допомоги хворим на ХОЗЛ у нашій країні. Втім, хоча кількість загострень протягом минулого року й була визнана у якості найкращого предиктору повторних погіршень перебігу ХОЗЛ [286], слід підкреслити, що пацієнти далеко не завжди повідомляють лікарів про таку подію [534]. Крім того, на думку окремих авторів, розподіл пацієнтів на групи А, В, С, D є корисним під час обрання тактики лікування, але має обмежену прогностичну значущість [295, 430].

Проблема встановлення достовірного діагнозу загострення ХОЗЛ при госпіталізації існує і також є вельми актуальною [8, 7, 12, 251, 394, 415]. Розуміння чинників, що викликають або передують загостренню та призводять до виникнення потреби у стаціонарному лікуванні, не є чітким, а відомості відносно цієї проблеми є обмеженими та досить суперечливими [236, 251, 261, 276, 417]. Тому вкрай необхідним є пошук інших надійних маркерів потенційної загрози виникнення загострень ХОЗЛ, особливо тяжких.

Відповідно до сучасних уявлень про механізми розвитку та особливості перебігу ХОЗЛ, пацієнти з цією патологією становлять досить різномірну групу [36, 56, 59, 447]. Результати останніх досліджень підтвердили, що пацієнти з аналогічним ступенем обмеження повітряного потоку відрізняються за клінічними характеристиками, частотою загострень, толерантністю до фізичних навантажень, працездатністю та загальним самопочуттям [30, 49, 59, 176].

Дуже часто захворювання асоціюється з важкими супутніми недугами, серед яких питому вагу становлять ураження кардіоваскулярної системи, рак легень, анемія, остеопороз, цукровий діабет, психологічні розлади тощо. [1, 13, 41, 43, 57, 194, 195, 220, 222, 286]. Доведено, що ХОЗЛ також супроводжується значними системними проявами, такими як слабкість скелетної мускулатури, метаболічні порушення, кахексія зі зміною індексу маси тіла (ІМТ), відсотка маси м'язової (% МТ) та жирової (% ЖТ) тканини, маси тканини, що є вільною від жиру (ТВЖ), індексу маси тканини, що є вільною від жиру (ІМТВЖ) [70, 101, 114, 268, 470, 471, 499]. Підґрунтям виникнення таких ефектів є персистуючі системні запальні реакції (СЗР), дисбаланс у системі протеаз та анти-протеаз, а також оксидативний стрес [114, 499]. Проте дані стосовно впливу супутньої патології та наявності системних проявів ХОЗЛ на частоту загострень і госпіталізацій при цьому захворюванні, дуже нечисленні, а іноді й суперечливі [286, 415, 417].

З огляду на те, що, згідно з самою назвою та відповідно до сучасного визначення ХОЗЛ, основною ареною патологічних змін при цьому захворюванні виступає респіраторна система, значною перешкодою до покращення якості ведення хворих на ХОЗЛ є брак суто специфічних легеневих біомаркерів, що були б доступними для клініцистів та могли б використовуватися для оцінки прогнозу перебігу захворювання й визначення ефективності запропонованих лікувальних стратегій [68, 170, 331, 399, 432, 474, 526, 529]. Тому пошук прогностично і діагностично значущих легенево-специфічних предикторів майбутніх загострень як у стабільних пацієнтів, так і в тих, хто перебуває в лікарні через погіршення стану, є вельми доцільним.

Перспективними з цієї точки зору виглядає вивчення у хворих на ХОЗЛ вмісту α -1-антитрипсину (ААТ) у сироватці крові [2, 75, 155, 166, 301, 337, 491], фракції оксиду азоту в повітрі, що видихується (fractional exhaled nitric oxide – FeNO) [81, 87, 113, 242, 392, 432, 465], та плазмової концентрації сурфактантного білка Д (СБД) [50, 170, 189, 361].

Ще однією суттєвою проблемою менеджменту ХОЗЛ на теперішній час є факт, що деякі сучасні медикаментозні засоби можуть зменшувати виразність симптомів захворювання, впливати на частоту та тяжкість загострень, покращувати толерантність до фізичних навантажень, але не модифікують перманентне погіршення функції зовнішнього дихання (ФЗД), яке є відмінною ознакою цього захворювання [284, 289, 293]. Крім того, обрана тактика лікування ХОЗЛ, навіть згідно з останньою багатовимірною класифікацією захворювання, не завжди є достатньо ефективною та не впливає відповідною мірою на довгостроковий прогноз для пацієнтів [153, 192, 226, 295, 296, 429, 534]. Тому вивчення можливих додаткових індикаторів для персоналізації терапевтичного втручання при ХОЗЛ є вельми актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планових комплексних науково-дослідних робіт кафедри факультетської терапії та ендокринології (після реорганізації 01.09.2015 р. – кафедри внутрішньої медицини 1) Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Особливості діагностики та медичної реабілітації при захворюваннях бронхолегеневої системи» (держ. реєстраційний № 0111U001371) та «Визначення особливостей клініки, діагностики, лікування та медичної реабілітації хворих при захворюваннях бронхолегеневої системи» (держ. реєстраційний № 0114U005305).

Мета і задачі дослідження. *Метою* розробка лікувально-діагностичної тактики ведення хворих на ХОЗЛ шляхом побудови моделей прогнозування ризику виникнення загострень і госпіталізацій, а також оптимізації терапії з урахуванням локального ураження і системних проявів захворювання.

Задачі дослідження:

1. Розробити модель прогнозування ймовірності повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ на підставі визначення інформативності та прогностичної значущості клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних параметрів.

2. Встановити показники, що призводять до збільшення тривалості госпіталізації у стаціонарних хворих з тяжким загостренням ХОЗЛ.

3. Визначити у стабільних амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ інформативність та прогностичну значущість клініко-анамнестичних і функціональних характеристик, а також ознак системних проявів захворювання для оцінки ймовірності розвитку загострення захворювання.

4. Вивчити в амбулаторних пацієнтів у стабільній фазі ХОЗЛ рівень ААТ у сироватці венозної крові; виявити фактори, що впливають на його концентрацію, а також оцінити значущість змін рівня ААТ для прогнозування перебігу захворювання.

5. Оцінити в амбулаторних пацієнтів у стабільній фазі ХОЗЛ рівень FeNO для визначення його легеневої специфічності; встановити фактори, що впливають на цей показник, та оцінити значення вимірювання FeNO для підвищення якості моніторингу та прогнозування перебігу захворювання.

6. Встановити специфічність СБД як маркеру локального ураження респіраторної системи при ХОЗЛ; визначити його плазмову концентрацію при стабільному перебігу захворювання; ідентифікувати фактори, що впливають на його рівень у периферійному кровотоці та оцінити можливість застосування концентрації СБД у плазмі хворих на ХОЗЛ як предиктора загострення захворювання.

7. Розробити та перевірити ефективність використання моделі прогнозування перебігу ХОЗЛ в амбулаторних стабільних пацієнтів на підставі оцінки локального ураження, коморбідних станів і системних проявів захворювання, а також порівняти таку модель з існуючою класифікацією визначення ризику загострення ХОЗЛ.

8. Оптимізувати лікування хворих на ХОЗЛ з урахуванням особливостей функціональних та лабораторних характеристик пацієнтів.

Об'єкт дослідження – хронічне обструктивне захворювання легень.

Предмет дослідження – інформативність клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних маркерів локального ураження органів дихання та системних проявів у стабільну фазу та під час загострення ХОЗЛ для прогнозування перебігу захворювання та оптимізації лікувально-діагностичної тактики.

Методи дослідження: загальноприйняті клініко-анамнестичні (аналіз медичної документації, вивчення анамнезу, скарг, статусу куріння, фізикальне дослідження) для загальної характеристики хворих; антропометричні (вимірювання зросту, ваги, розрахунок ІМТ, % МТ, % ЖТ, ТВЖ, ІМТВЖ) для характеристики нутритивного статусу пацієнтів; інструментальні (спірографія з виконанням постбронходилатційного тесту; рентгенографія органів грудної клітини, електрокардіографія, оклюзійна пневмотонометрія) та загальноклінічні лабораторні дослідження для верифікації діагнозу ХОЗЛ, проведення диференційної діагностики, виявлення супутньої патології та системних проявів захворювання; анкетування для встановлення виразності задишки та наявності психологічних розладів; пульсоксиметрія для виявлення дихальної недостатності (ДН); тест із 6-хвилинною ходьбою (6 minutes' walk test – 6MWT) для визначення толерантності до фізичних навантажень; вимірювання ААТ у сироватці крові, FeNO, СБД у плазмі крові для оцінки локального ураження респіраторної системи; статистичні (із застосуванням описової та аналітичної статистики) для обробки отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше для репрезентативної когорти стабільних хворих на ХОЗЛ, які підлягають амбулаторному спостереженню в режимі «реального життя», виявлена комбінація маркерів локального ураження органів дихання (підвищення плазматичного СБД, зниження сироваткового ААТ), системних проявів захворювання (зниження ІМТ, % МТ, ІМТВЖ, підвищення рівня плазматичного С-

реактивного білка (СРБ)), ознак ДН (зниження насичення (сатурації) киснем артеріальної крові – SpO_2) та коморбідних станів (ІХС, особистісна (ОТ) та/або ситуативна тривожність (СТ)) за наявності якої збільшується ризик виникнення загострення захворювання.

Вперше для хворих з тяжким загостренням ХОЗЛ, що потребує лікування у стаціонарі, визначені інформативні характеристики нутритивного стану (зниження ІМТ), анамнестичні фактори (активне куріння, існування супутньої патології), маркери СЗР (еозинофілія в периферійній крові, підвищений рівень сироваткового СРБ та загального білка (ЗБ)) та клініко-функціональні ознаки ДН (прискорення частоти дихальних рухів (ЧДР), наявність задишки, участь додаткової мускулатури в акті дихання, зниження об'єму форсованого видиху за першу секунду ($ОФВ_1$) < 45 % належних, форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) < 80 % належних, $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ < 45 %), які доцільно вживати у якості критеріїв визначення ризику повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ.

Новими є дані стосовно встановлених індикаторів подовження строків перебування в лікарні під час загострення ХОЗЛ: тривалість госпіталізації достовірно збільшується при зниженні $ОФВ_1$, ФЖЄЛ, $ОФВ_1/ФЖЄЛ$, загальної ваги та ІМТ, а також пропорційно до кількості госпіталізацій внаслідок ХОЗЛ протягом минулих трьох років.

Патогенетично обґрунтована та вперше доведена доцільність вимірювання ААТ в сироватці крові, FeNO та СБД у плазмі крові при ХОЗЛ для удосконалення і підвищення точності діагностики, а також оптимізації лікувальної тактики ведення хворих. Вперше обґрунтовані додаткові показання до призначення комбінації інгаляційних глюкокортикостероїдів/ β_2 -агоністів тривалої дії (ІГКС/БАТД) у єдиному сухопорошковому інгаляторі стабільним хворим на ХОЗЛ з ознаками втомлюваності дихальної мускулатури (ДМ) або підвищеним рівнем СБД.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблена, перевірена та впроваджена в закладах охорони здоров'я комплексна модель прогнозування

ризикі виникнення загострення в амбулаторних хворих на ХОЗЛ з урахуванням не тільки показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) та анамнезу загострень, а й маркерів локального ураження органів дихання, системних проявів, ознак ДН та наявності коморбідних станів. Точність побудованої прогностичної моделі дорівнює 79,0 % і збільшує точність прогнозування перебігу ХОЗЛ майже на 20 % порівняно із загальноприйнятим алгоритмом.

Для пацієнтів з тяжким загостренням ХОЗЛ математично обґрунтований та впроваджений у закладах практичної охорони здоров'я алгоритм оцінки нутритивного стану, анамнестичних даних, маркерів СЗР та клініко-функціональних ознак ДН для побудови моделі визначення ризику повторних госпіталізацій через загострення ХОЗЛ. Запропонована модель прогнозування є достовірною з рівнем надійності 95,5 %.

Оцінка рівня сироваткового ААТ у стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ дала можливість обґрунтувати якомога раннє вживання антисмокінгових заходів та призначення максимально можливої базисної терапії для запобігання подальшого прогресування обструкції дихальних шляхів.

Вимірювання FeNO в стабільних хворих дозволяє спростити ідентифікацію еозинофільного типу запальної реакції при ХОЗЛ та надає можливість спростити виявлення перехресного синдрому «астма-ХОЗЛ». При збільшенні виразності симптомів ХОЗЛ для диференційної діагностики чинників погіршення стану доведена доцільність вимірювання FeNO. Перевищення референтних значень цього показника варто розцінювати як специфічний маркер загострення захворювання та індикатор потреби у збільшенні обсягу протизапальної терапії.

Використання ознак втоми ДМ та/або підвищення рівня плазмового СБД у якості додаткових показань до призначення комбінації ІГКС/БАТД у єдиному інгаляторі стабільним амбулаторним хворим дозволило індивідуалізувати лікувальні програми та оптимізувати тактику ведення пацієнтів з ХОЗЛ.

Результати роботи впроваджені у практичну діяльність терапевтичного відділення з пульмонологічними ліжками Комунального закладу «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради»; ревматологічного відділення з пульмонологічними ліжками Державного закладу «Дорожня клінічна лікарня станції Дніпропетровськ ДП «Придніпровська залізниця»»; терапевтичного відділення Комунального закладу «Міська клінічна лікарня № 9» Дніпропетровської міської ради»; Міського центру по лікуванню професійних захворювань Комунального закладу «Дніпропетровська міська багатoproфільна клінічна лікарня № 4» Дніпропетровської обласної ради»; терапевтичного відділення Вінницької Міської клінічної лікарні № 1; пульмонологічного відділення Вінницької міської клінічної лікарні № 1; відділення пульмонології № 1 Комунального закладу охорони здоров'я «Харківська міська клінічна лікарня № 13»; відділення пульмонології № 2 Комунального закладу охорони здоров'я «Харківська міська клінічна лікарня № 13»; відділення диференційної діагностики та малих форм туберкульозу Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру; відділення пульмонології Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру; кафедр факультетської терапії та ендокринології (після реорганізації – внутрішньої медицини 1), внутрішньої медицини 2, медико-соціальної експертизи і реабілітації ФПО Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; кафедр внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету.

Результати роботи відображені у «Методичних рекомендаціях з первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на хронічне обструктивне захворювання легень та бронхіальну астму» (м. Дніпропетровськ, 2015 р.); інформаційних листах «Удосконалення

діагностики хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) шляхом вимірювання рівня оксиду азоту (NO) в повітрі, що видихається» та «Удосконалення діагностики хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) шляхом дослідження α 1-антитрипсину (ААТ) в сироватці крові»; двох повідомленнях у Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

Особистий внесок здобувача. Формулювання ідеї, планування етапів дослідження, обговорення результатів, що були отримані, здійснено разом із науковим консультантом, членом-кореспондентом НАМН України, доктором медичних наук, професором Т. О. Перцевою.

Дисертація є особистою роботою автора. На підставі аналізу даних літератури встановлена актуальність і доцільність проведення дослідження, сформульовані мета й задачі. Здобувачем самостійно розроблений алгоритм виконання роботи, що включав: на першому етапі – проведення ретроспективного аналізу медичних карток стаціонарних хворих, які були госпіталізовані внаслідок загострення ХОЗЛ, для визначення інформативних клініко-анамнестичних і лабораторно-інструментальних предикторів повторної госпіталізації; на другому етапі – проспективне дослідження амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ для пошуку чинників погіршення прогнозу перебігу захворювання у відносно стабільних хворих; на третьому етапі – перевірку ефективності використання розробленої моделі прогнозування перебігу ХОЗЛ; на четвертому – оцінку оптимізації лікування хворих на ХОЗЛ з урахуванням особливостей функціональних та лабораторних характеристик пацієнтів.

Дисертанткою особисто проведені ретроспективний аналіз медичної документації, анкетування, клініко-анамнестичне та інструментальне обстеження, а також лікування хворих під час проспективного дослідження. Самостійно створені бази даних, проведений статистичний аналіз результатів. Автором особисто узагальнені результати досліджень, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації, що знайшли відображення у наукових публікаціях та доповідях на фахових з'їздах і

конференціях. Забезпечено впровадження результатів дослідження у вітчизняні заклади охорони здоров'я та навчальний процес медичних вищих навчальних закладів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертації доповідалися та обговорювалися на V з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (м. Київ, 2013 р.), III та V Національному Астма-конгресі (м. Київ, 2009 та 2011 рр.), щорічному конгресі Турецького торакального суспільства (м. Анталія, 2007 р.), щорічних конгресах Європейського Респіраторного Товариства (м. Берлін, 2008 р.; м. Відень, 2009 р., м. Барселона, 2010 р., м. Амстердам, 2011 р., м. Відень, 2012 р., м. Барселона, 2013 р., м. Мюнхен, 2014 р., м. Амстердам, 2015 р.), XX Національному конгресі з хвороб органів дихання (м. Москва, 2010 р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування і санаторно-курортної реабілітації захворювань внутрішніх органів» (Дніпропетровська область, курорт «Орлівщина», 2011 р.), XXI Національному конгресі з хвороб органів дихання (м. Уфа, 2011 р.), XIV Конгресі світової федерації українських лікарських товариств (м. Донецьк, 2012 р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів (м. Івано-Франківськ, 2012 р.), VI Національному конгресі «Людина та ліки» (м. Київ, 2013 р.), Науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (м. Вінниця, 2013 р.), IX Південноукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми внутрішньої медицини – класичні уявлення і сучасні тенденції» (м. Одеса, 2014 р.), IX науково-практичній конференції «Актуальні проблеми внутрішньої медицини» (м. Дніпропетровськ, 2015 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 67 наукових праць, у тому числі: 22 статті (10 – самостійних, 12 – у співавторстві), з них 18 – у наукових фахових виданнях, що за датою публікації були внесені до Переліку наукових фахових видань, затверджених МОН України; 17 – у виданнях, що

зареєстровані в міжнародних наукометричних системах; 4 – у наукових періодичних виданнях інших держав; 45 публікації у матеріалах конференцій, з'їздів та конгресів.

РОЗДІЛ 1

**ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЯК
КОМПЛЕКСНА ПАТОЛОГІЯ: МЕХАНІЗМИ УРАЖЕННЯ ДИХАЛЬНИХ
ШЛЯХІВ, ВИНИКНЕННЯ СИСТЕМНИХ ПРОЯВІВ ТА ОСОБЛИВОСТІ
ПЕРЕБІГУ ЗА НАЯВНОСТІ КОМОРБІДНИХ СТАНІВ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**1.1 Еволюція знань та етапи формування поняття «ХОЗЛ»: від суто
bronхолегеневого ураження до комплексної патології**

Згідно з сучасними поглядами, ХОЗЛ – це поширене захворювання, що можна попередити та лікувати. Воно характеризується стійким, зазвичай прогресуючим обмеженням прохідності дихальних шляхів і асоціюється із хронічною підвищеною запальною відповіддю дихальних шляхів та легень на дію шкідливих часток та газів [36, 289, 487]. Не підлягає сумніву, що тяжкість перебігу захворювання в окремих пацієнтів зумовлена не тільки виразністю бронхообструкції, а й частотою та тяжкістю загострень і наявністю супутньої патології [36, 289]. Проте еволюція сучасного розуміння проблеми ХОЗЛ та знань про його природу, складові частини і еквіваленти (емфізему легень, хронічний бронхіт, бронхіт з астматичним компонентом тощо) охоплює понад 250 років [313, 410].

На ранніх етапах опису та вивчення патологічного стану він трактувався, перш за все, як ураження легень та бронхів. Деякі з найбільш ранніх згадок про емфізему, що дійшли до наших днів, включають використання терміна «об'ємисті легені» (1679 р.), опис 19 випадків, при яких легені були «надмірно роздуті» повітрям (1769 р.), та зображення емфізематозних легень в атласі *M. Baillie* (1789 р.) [109, 134, 375, 410].

В той же час, витоки нашого клінічного розуміння хронічного бронхіту як іншого важливого компоненту ХОЗЛ можуть бути простежені від *C. Badham* (1814 р.), який більш 200 років тому користувався словом «катар» для опису

хронічного кашлю і гіперсекреції слизу в дихальних шляхах [107, 410]. Утім, з погляду виявлення основних патологічних синдромів при ХОЗЛ, особливо цінними є труди анатома, клініциста та винахідника стетоскопу *R. T. G. Laënnec* (1821, 1837 pp.), в яких він не тільки блискуче описав емфізему, а й вперше підтвердив можливість одночасного існування ознак емфіземи і бронхіту [343, 344]. Отже, саме з цього часу почав закладатися фундамент для розуміння цього захворювання як складної багатокомпонентної патології, хоча до виникнення самого терміну «ХОЗЛ» залишалося ще більше 100 років.

У середині XIX сторіччя почала створюватися база для інструментальної діагностики бронхообструктивного синдрому – провідного у патогенезі ХОЗЛ. Спірометрія була вперше запроваджена *J. Hutchinson* у 1846 р. [313]. Однак його пристрій вимірював лише життєву ємість легень (ЖЄЛ), і знадобилося ще сторіччя для того, щоб, згідно з пропозицією *R. Tiffeneau and A. F. Pinelli* (1947 р.), почати застосовувати часово-швидкісну концепцію в оцінці легеневих об'ємів за допомогою показників $ОФВ_1$ та $ОФВ_1/ЖЄЛ$. Завдяки роботам *E. A. Gaensler* (1950, 1951 pp.), ця ідея була схвалена й популяризована. Крім того, цей вчений запровадив використання фіксованого відношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ (модифікований індекс Tiffeneau-Pinelli) для оцінки ФЗД. Отже, відтоді з'явилися функціональні критерії для верифікації наявності бронхообструкції та визначення її ступеня [280, 281, 520].

Перша половина XX сторіччя ознаменувалася більш детальним вивченням клініко-функціональних характеристик хворих з емфіземою [115, 158, 159, 211, 498] та хронічним бронхітом [398, 517], а також спробами їх лікування [115, 444]. Проте зберігалася неоднозначність у поглядах на природу означеної нозології та невизначеність щодо її номенклатури [274]. Наприклад, британці називали хворобу, що була в їх країні дуже поширеною, «хронічний бронхіт». На відміну від британців, американці, які мали справу з дещо іншою формою захворювання, звали його «емфізема» [508]. Це стало передумовою того, що у кінці 1950-х і на початку 1960-х pp., відразу на декількох міжнародних нарадах до порядку денного було внесено розгляд розбіжностей у

номенклатурі цієї патології. Першим був симпозіум *Ciba Foundation* у 1959 р., [439]. Другим форумом стало засідання Комітету зі стандартів діагностики Американського торакального товариства (АТТ) для визначення поняття та класифікації хронічного бронхіту, астми та емфіземи [80]. Третьою суттєвою подією у визначенні ХОЗЛ була Британська медична науково-дослідницька нарада [441]. Отже, так чи інакше, всі три наукових зібрання прийшли до практично однакового висновку: істотні ознаки так званого хронічного бронхіту в Англії і емфіземи у Сполучених Штатах Америки є однаковими. І нині можна стверджувати, що багато інших спроб визначити ХОЗЛ не змінили цих базових постулатів. Єдиним удосконаленням є те, що сьогодні ХОЗЛ трактується ще й з урахуванням функціонального стану дихальних шляхів.

Деякий час існували інші дефініції, що передували поняттю ХОЗЛ, – «хронічні обструктивні бронхолегеневі захворювання», «хронічна обструкція дихальних шляхів», «хронічна обструктивна хвороба легень», «неспецифічне хронічне легенеve захворювання», «дифузний обструктивний синдром легень» тощо [148, 274, 410]. Як вважають, першою людиною, що використала термін «ХОЗЛ» в був *W. A. Briscoe*. Сталося це на одному з пленарних засідань 9-ої конференції з емфіземи в Аспені. Отже, з 1966 р. відмінностей у номенклатурі між англійцями і американцями більш не існувало, і хронічний бронхіт, астматичний бронхіт та емфізема були включені до єдиної рубрики «хронічне обструктивне захворювання легень» [137]. Відтоді термін «ХОЗЛ» набув поширення, і до сьогодні він використовується в усьому світі.

Наприкінці ХХ сторіччя досвід стосовно діагностики й лікування ХОЗЛ, а також існуючі дані наукових досліджень відносно етіології, патогенезу та клінічних особливостей захворювання, стали ґрунтом для створення низки національних та міжнародних рекомендацій щодо ведення хворих [82, 139, 244, 275, 345, 395, 409]. Так, у 1994 і 1997 рр. на семінарах Національного інституту Серця, Легень та Крові (*National Heart, Lung, and Blood Institute – NHLBI*), пропонувалася можлива національна стратегія профілактики, ведення і подальших наукових досліджень у галузі ХОЗЛ [244, 275, 409].

У серпні 1995 р. у Старому Світі Європейське респіраторне товариство (ЄРТ) теж запропонувало погоджену заяву щодо оптимальної оцінки і контролю ХОЗЛ [395]. Майже одночасно, у листопаді того ж року АТТ одним з перших встановило національні стандарти діагностичних засобів та догляду за такими пацієнтами [82]. У цих документах захворювання було визнано як патологічний стан, основною ознакою якого є обмеження швидкості повітряного потоку, що, як правило, прогресує і не є повністю зворотним. Тобто вперше саме функціональна характеристика прохідності дихальних шляхів була представлена як найголовніший та облігатний атрибут захворювання, а спірографія задекларована як обов'язкове дослідження для верифікації діагнозу ХОЗЛ.

Резюме існуючих на той час знань стосовно складових компонентів ХОЗЛ було подано на так званій непропорційній діаграмі *Venn* [82]. Згідно з тогочасними поглядами (рис. 1.1.1), астма, при якій обструкція є повністю зворотною (на рис. 1.1.1 – сектор 9), не входила до поняття ХОЗЛ. Це саме стосувалося й хронічного бронхіту, емфіземи та їх поєднання, якщо вони не супроводжувалися ознаками фіксованої бронхообструкції (сектори 1, 2, 11). Навпаки, підмножини, що належали до складу ХОЗЛ (сектори 3, 4, 5, 6, 7, 8), характеризувалися наявністю незворотного обмеження повітряного потоку (на рис. 1.1.1. – зафарбовані). Пацієнти з обструкцією дихальних шляхів внаслідок захворювань з іншою відомою, у тому числі специфічною, етіологією (муковісцидоз, облітеруючий бронхіоліт тощо – сектор 10) не були включені в поняття ХОЗЛ. Проте на малюнку *Venn* межі діаграми були лише схематичними і непропорційними фактичним відносним розмірам підмножин [82] (див. рис. 1.1.1).

Початок нового тисячоріччя ознаменувався створенням GOLD, яку було оприлюднено у 2001 і, згодом, оновлено у 2004 р. як спільний проект NHLBI і ВООЗ [284, 293].

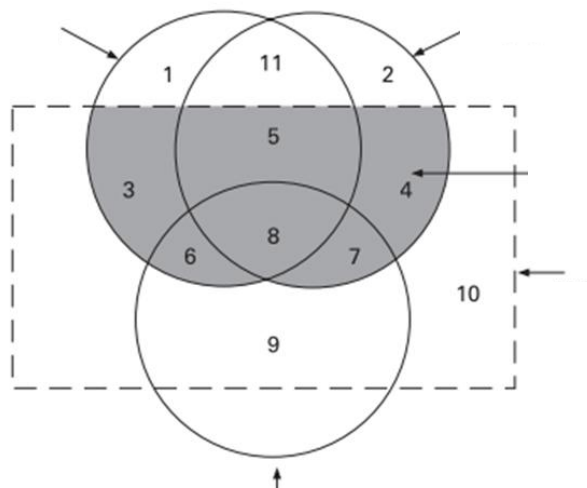


Рис. 1.1.1 Непропорційна діаграма складових частин ХОЗЛ за Venn [82].

П р и м і т к а. Пояснення у тексті

Початок нового тисячоріччя ознаменувався створенням GOLD, яку було оприлюднено у 2001 і, згодом, оновлено у 2004 р. як спільний проект NHLBI і BOOЗ [284, 293]. Ініціатива охоплювала питання етіології, епідеміології, визначення факторів ризику, патогенезу, надання медичної допомоги і перспектив майбутніх наукових досліджень. В цьому документі впроваджувалася чотирьохступенева класифікація тяжкості захворювання залежно від ступеня обмеження прохідності дихальних шляхів (GOLD I-IV), а також підкреслювалося, що СЗР при ХОЗЛ суттєво відрізняються від запалення при бронхіальній астмі [293].

Із гордістю можна зазначити, що провідні вчені нашої країни були у витоків створення та обговорення цього документа. Зокрема представники Асоціації фтизіатрів і пульмонологів України брали участь у робочих нарадах наукового та виконавчого комітету GOLD у Берліні та Стокгольмі у 2001-2002 рр. [44].

У 2004 р., разом з опублікуванням оновленої версії GOLD [284], виходять у світ сумісні для АТТ та ЄРТ Стандарти діагностики і лікування хворих на

ХОЗЛ [487]. Завдяки цьому документові був запропонований уніфікований підхід до діагностики, моніторингу і лікування ХОЗЛ в усьому світі. Створення спільного стандарту стало важливим кроком до підвищення професійної та громадської обізнаності про останні досягнення в розумінні шкідливих наслідків куріння в патогенезі захворювання. Куріння і раніше визнавалося головною причиною розвитку ХОЗЛ [446]. Проте узгоджені зусилля щодо сприяння відмові від цієї шкідливої звички мали лише частковий результат. Тому у сумісному документі АТТ та ЄРТ та у новій редакції GOLD була визначена роль інших факторів ризику розвитку ХОЗЛ (зокрема забруднення повітря, гіперреактивності дихальних шляхів, особистої сприйнятливості до екологічних алергенів, тощо) [284, 487].

У GOLD, 2004 р. була дещо модифікована класифікація захворювання за ступенями тяжкості перебігу (0 = група ризику, I = легкий, II = помірний, III = тяжкий, і IV = дуже тяжкий ступінь) [487].

Епохальні зміни в розумінні поняття ХОЗЛ відбулися у 2006 р., коли на підставі результатів великої кількості досліджень [71, 91, 101, 124, 125, 145, 197, 283] у новій редакції GOLD вперше у визначенні було зафіксовано, що деякі суттєві системні позалегенові ефекти, а також супутні захворювання можуть вносити вклад до обтяження перебігу захворювання в окремих хворих. Також у визначення ХОЗЛ була інкорпорована фраза, що цю хворобу можна попередити та треба лікувати [283]. Отже, від того часу ХОЗЛ почало розглядатися не тільки з позицій ураження суто бронхо-легеневого апарату, а й як комплексна патологія із системним ураженням.

Підкреслюючи необхідність медичного втручання на початкових стадіях захворювання, з його спірометричної класифікації було видалено поняття «група ризику». Починаючи з 2006 р. і досьогодні спірометрична класифікація тяжкості ХОЗЛ включає у себе чотири ступені: I – легкий; II – помірний; III – тяжкий; IV – дуже тяжкий [283].

Пропорційно до збільшення обсягу інформації щодо системних аспектів патогенезу та особливостей перебігу ХОЗЛ, популярності почала набувати

думка про необхідність багатокомпонентної оцінки стану хворих. Відповідно до існуючих тенденцій, робилися спроби пошуку універсального індексу, що найбільшою мірою відбивав би всі основні складові захворювання, а також міг би бути використаний як надійний прогностичний інструмент. Найбільшого поширення набув індекс BODE, що калькулювався з урахуванням ІМТ; ступеня обструкції дихальних шляхів за результатами вимірювання $ОФВ_1$; задишки, що оцінювалася за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради (modified Medical Research Council – mMRC); та толерантності до фізичних навантажень за відстанню, що пройдена при тесті з 6-хвилинною ходою (6 minutes' walk distance – 6MWD) [505]. Доведено, що цей індекс відбиває можливий ризик смерті [62, 472, 505] та імовірності госпіталізації [421] через ХОЗЛ. BODE також певною мірою виражає ступінь модифікації перебігу захворювання після операційного втручання з резекцією частки легеневої тканини [413, 504], або після неінвазивного зменшення легневих обсягів [205]. За допомогою цього індексу можливе об'єктивне оцінювання ефективності легеневої реабілітації [204]. В деяких роботах BODE використовувався у якості індикатору негативних наслідків загострень та госпіталізацій через ХОЗЛ [438, 512]. Але дані про його прогностичну значущість саме для визначення можливого ризику загострень захворювання і до сьогодні не є однозначними [448, 497, 514]. Неоднозначність індексу BODE для прогнозування загострень ХОЗЛ стала підставою до створення декількох його модифікацій. Так, *Cardoso та співавт.* запропонували mBODE, в якому замість 6MWD використовували дані виміру поглинання кисню [438]. У індексі BODEx замість толерантності до фізичних навантажень оцінювалася наявність загострень, а у eBODE ідентифікація загострень доповнювала традиційні параметри BODE [472].

Також протягом останнього десятиріччя для комплексної оцінки стану хворих на ХОЗЛ були запроваджені інші багатовимірні індекси. Наприклад, вік був врахований у показнику ADO [267]. У другому індексі – HADO – враховувався загальний стан здоров'я, активність, задишка, та ступінь бронхообструкції [123]. У шкалі тяжкості ХОЗЛ (COPDSS) складовими

компонентами були респіраторні симптоми, використання системних глюкокортикостероїдів та інших медикаментів, епізоди попередньої госпіталізації або інтубації через захворювання органів дихання, а також потреба у кисневій підтримці вдома [201, 528]. Для калькулювання індексу TARDIS враховувалися вік, ІМТ, ступені задишки та обструкції дихальних шляхів, наявність анамнезу госпіталізацій та вакцинації від грипу [63]. DOSE розраховувався на підставі даних про задишку, бронхообструкцію, статусу куріння та анамнез загострень [218]. Найбільш складним виявився СРІ – індекс прогнозу при ХОЗЛ. У ньому користувалися характеристиками якості життя (за опитувальником Св. Георгія або стандартизованим опитувальником Chronic Respiratory Questionnaire); показниками ФЗД ($ОФВ_1$); віком, статтю, ІМТ; анамнезом загострень та наявністю кардіоваскулярної коморбідності [220].

Проте, жоден з вищезазначених індексів не набув поширення в клінічній практиці, а питання модифікації й прогнозування перебігу ХОЗЛ залишалося відкритим. Тому розроблялися подальші шляхи комплексної оцінки захворювання, а GOLD як інтегративне відображення сучасних поглядів на захворювання у 2011 р. зазнала суттєвих змін [286]: з метою збільшення доступності та поширення практичного застосування документ був значно скорочений, а визначення захворювання стало більш чітким.

У другій половині ХХ сторіччя в більшості досліджень при ХОЗЛ традиційно оцінювалися лише фізіологічні параметри, функціональний стан хворого або анатомічні дані. Встановлення діагнозу та визначення ступеня тяжкості ХОЗЛ до 2011 р. традиційно ґрунтувалося лише на результатах спірометрії, а зміна $ОФВ_1$ з часом була єдиним загальноприйнятим показником прогресування захворювання [283, 487]. Проте у новому тисячоріччі з'явилися нові докази того, що використання $ОФВ_1$ має свої обмеження, оскільки цей показник відбиває тільки один з аспектів ХОЗЛ і далеко не завжди корелює з серйозністю прогнозу захворювання, особливо на початкових його стадіях [191, 233, 359]. Крім того, пацієнти з однаковим значенням $ОФВ_1$ можуть мати дуже різні механізми, що лежать в основі виникнення бронхообструкції [191]. Також,

пацієнти з однаковим $ОФВ_1$ можуть мати відмінну толерантність до фізичних навантажень [257].

До 2011 р. всі клінічні настанови з ХОЗЛ ґрунтувалися на результатах рандомізованих трайлів стосовно лікування. У них терапія призначалася у жорсткій відповідності до спірографічної стадії захворювання. Проте на момент створення нової редакції GOLD вже були оприлюднені дані про те, що лікі, призначення яких було жорстко обмежене певними функціональними стадіями захворювання, показали ефективність і при інших ступенях обмеження повітряного потоку [239, 248]. Таким чином зрозуміло, що однієї спірометричної оцінки недостатньо для характеристики хворих на ХОЗЛ, а прогноз при захворюванні не завжди залежить лише від ступеня порушень ФЗД. Крім того, знання про патогенез та перебіг ХОЗЛ наочно вказували, що патологія є досить гетерогенною [156, 167, 176, 267, 334, 353, 529].

У GOLD, 2011 р. був введений окремий розділ, що присвячувався особливостям ведення хворих на ХОЗЛ з коморбідними станами та тактиці лікування будь-якої соматичної патології за наявності ХОЗЛ [286].

Крім того, у 2010 р. в директиві Національного інституту охорони здоров'я та клінічної досконалості (National Institutes for Health and Clinical Excellence – NICE), а рік по тому – й у новій редакції GOLD, вперше в історії був запропонований багатовимірний підхід до оцінки хворих на ХОЗЛ [165, 286]. Враховувалися не лише спірометричні порушення, а й виразність симптомів та індивідуальна історія загострень. Відповідно до цих критеріїв усі хворі розподілялися на групи А, В, С і D [286]. Така оцінка надавала можливість передбачати ризик майбутніх погіршень стану при ХОЗЛ. Обраний підхід мав бути успішним, бо було доведено, що саме загострення захворювання прискорюють темпи прогресування бронхіальної обструкції [336, 487], призводять до зменшення толерантності до фізичних навантажень [437], погіршують якість життя [236] та збільшують ризик смерті [471]. Нарешті, саме на лікування загострень приходиться лєвова частка всіх витрат на ведення хворих [492]. Тому загострення переконливо були визнані найбільш

прогностично несприятливою подією для індивідів з ХОЗЛ [149, 257, 437, 497]. Ключове значення загострень ХОЗЛ, особливо тяжких, для прогнозу перебігу стало підставою для того, щоб з 2014 р., згідно з оновленими версіями GOLD, до груп високого ризику (С і D) відносили пацієнтів навіть з одним загостренням, якщо воно призвело до госпіталізації хворого [287, 288, 289].

Аналогічні тренди послідовно були відображені й у основних наукових та клінічних документах у нашій країні [28, 29, 30, 44]. Наприкінці 2012 р. в Україні офіційно започатковано процес стандартизації медичної допомоги, в основу якого покладено створення медико-технологічних протоколів, що базуються на засадах доказової медицини з урахуванням найкращих світових практик. Виконання вимог таких документів вважається обов'язковим для всіх практикуючих лікарів, незалежно від закладу, в якому вони працюють. Беручи до уваги все вищезазначене, зрозуміло, що у теперішній час у більшості сучасних клінічних досліджень, що присвячені ХОЗЛ, саме виникнення загострень обирається як головна кінцева точка, а їх запобігання є ключовим компонентом у розробці стратегії ведення хворих [86, 286, 287, 288, 289, 487, 497].

Фактори, що збільшують ризик виникнення летального кінця при ХОЗЛ, вивчені досить ретельно [185, 299, 330, 376, 378, 379, 509]. Для хворих, що були госпіталізовані через загострення захворювання, при знаходженні до стаціонару найбільш частим чинником смерті є ДН, а після виписки із лікарні – порушення в серцево-судинній системі [509]. Найбільш значущими предикторами 30-добової смертності після госпіталізації визнані похилий вік, чоловіча стать, наявність будь-якої супутньої патології, наявність в анамнезі попередніх госпіталізацій через ДН, госпіталізації в непульмонологічні відділення, низький рівень освіти [378, 509]. Що стосується довгострокових прогнозів, то у минулому сторіччі фактором ризику смерті хворих на ХОЗЛ вважалися низькі показники ФЗД [320, 506]. Згідно ж з сучасними уявленнями, при визначенні предикторів смерті при ХОЗЛ поряд з оцінкою $ОФВ_1$ та $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ найбільш інформативним видається використання мультикомпонентних індексів [380].

На відміну від сумнівної його прогностичної значущості для визначення ризику загострень, BODE продемонстрував добрі предиктивні властивості для визначення ризику смерті. Також прогностично несприятливим для життя хворих на ХОЗЛ є похилий вік, персистуюча більше 10 років задишка, тривале куріння та/або велике тютюнове навантаження, низький ІМТ, малий ІМТВЖ, знижена концентрація кисню в артеріальній крові, ізольована знижена фізична витриваність, персистуюче СЗР (зокрема високий рівень СРБ) а також коморбідні стани [11, 21, 90, 150, 399, 505, 506, 507]. Проте завдяки тенденції до зменшення куріння тютюну на перші позиції серед предикторів смертності через ХОЗЛ виходять забруднення навколишнього середовища та наявність хронічних інфекцій [456].

Оскільки пацієнти з ХОЗЛ часто реєструються як вмираючі від інших захворювань, летальний кінець від усіх причин, ймовірно, є найкращим показником для оцінки смертності при ХОЗЛ [146, 399]. Проте, відомо, що багато пацієнтів помирають під час загострення ХОЗЛ від гострої ДН [147].

Ще більше поглядів існує стосовно факторів, що потенційно збільшують імовірність виникнення будь-яких загострень ХОЗЛ. Розбіжності в цьому питанні зумовлені тим, що до теперішнього часу не визначено єдиної надійної діагностичної ознаки або біомаркера загострення цього захворювання [526]. Тому його діагноз має ґрунтуватися виключно на клінічному визначенні, що передбачає лише оцінку найбільш частих симптомів [399]. Також не існує стандартизованої дефініції загострення ХОЗЛ [199]. У науковій та клінічній літературі до недавнього часу широко використовувалися принаймні чотири варіанти формулювання цього поняття [61, 93, 235, 236, 243, 454, 473].

Ще однією проблемою є те, що самі пацієнти часто не пов'язують погіршення свого захворювання з терміном «загострення» [404]. Реєстрація загострень часто відбувається ґрунтуючися лише на епізодах, які хворий запам'ятав сам, тобто значною мірою залежить від ментальних здатностей пацієнтів [368].

У теперішній час загостренням ХОЗЛ обґрунтовано вважається гостра подія, що характеризується погіршенням респіраторних симптомів пацієнта, яке виходить за межі щоденної варіабельності та призводить до змін у медикаментозному лікуванні [141, 149, 289, 454].

Ефект будь-якого терапевтичного втручання при ХОЗЛ повинен бути спрямованим не тільки на зниження частоти загострень, але й на зменшення їх тяжкості. Зараз все ще не існує єдиної валідизованої шкали для оцінки ступеня тяжкості таких подій. У клінічних випробуваннях антибіотиків [457] та в обсерваційних проспективних дослідженнях перебігу ХОЗЛ [350] деякі автори використовували комплексну шкалу симптомів для оцінки загострень. Проте на сьогоднішній день усі ці шкали не є апробованими з високим рівнем доказовості в довгострокових дослідженнях. На противагу цьому, в більшості експериментів у якості критерію тяжкості загострення ХОЗЛ використовувалася інтенсивність медичного втручання – від самостійного підвищення пацієнтом дози препаратів у домашніх умовах до потреби в госпіталізації у відділення інтенсивної терапії [61, 180, 246, 304, 356, 530].

Запропонована робочою групою ЄРТ та АТТ у 2008 р. класифікація тяжкості загострень ХОЗЛ [399] включала три градації подій відповідно до рівня необхідної медичної допомоги :

1) легка – характеризується збільшенням респіраторних симптомів, що можуть корегуватися пацієнтом за допомогою збільшення дози звичайного лікування;

2) помірна – потребує лікування системними стероїдами та/або антибіотиками;

3) тяжка – характеризує загострення, що вимагають госпіталізації або викликання швидкої допомоги.

В останній редакції GOLD чіткого розподілу за ступенями тяжкості загострення визначено не було. Як один з можливих критеріїв розподілу відзначена присутність обтяженого анамнезу захворювання (зокрема, тяжкий ступінь обструкції дихальних шляхів, тривале погіршення або виникнення

нових симптомів, кількість попередніх епізодів/госпіталізацій, існування супутніх захворювань, інтенсивний режим лікування, механічна вентиляція). Іншим атрибутом тяжкого загострення визнаються клінічні ознаки (залучення додаткової мускулатури в дихання, парадоксальний рух грудної клітини, виникнення або посилення наявного ціанозу, тощо) [289]. Очевидно, що при такому стані речей, для об'єктивного порівняння між різними втручаннями в різних умовах, визначення загострень і їх ступеня тяжкості найближчим часом потрібно стандартизувати [199]. Враховуючи наявні розбіжності в трактуванні терміну «загострення», а також у оцінці його тяжкості, зрозуміло, що визначення достовірних предикторів цієї несприятливої події є предметом дискусій серед фахівців, які працюють у сфері респіраторної медицини.

До недавнього часу пануючою була точка зору, що виключно тяжкість бронхіальної обструкції впливає на збільшення частоти загострень [67, 152]. Залежність між частотою загострень і тяжкістю симптомів продемонстрована у висновках вагомих перспективних досліджень [141, 229]. Проте ці два чинники не є повністю незалежними, і пацієнти з помірним обмеженням ФЗД також можуть страждати від частих загострень [497]. Існують і роботи, що продемонстрували, що взаємозв'язок між ризиком виникнення загострень та значенням $ОФВ_1$ не є безумовним [149].

У той же час уявилися докази стосовно можливої ролі позалегеневих факторів щодо підвищення ризиків загострення [149, 232, 271, 497, 525]. Це стало підґрунтям для низки досліджень, основною метою яких було саме визначення можливих комплексних предикторів виникнення загострення ХОЗЛ. Епохальним стало дослідження ECLIPSE [257]. Воно включало 2164 пацієнтів з ХОЗЛ у віці від 40 до 75 років, які підлягали проспективному спостереженню упродовж трьох років у 46 центрах у 12 країнах світу. Безпрецедентним був обсяг клінічного обстеження хворих. Він включав не тільки застосування опитувальників, спірометричне дослідження, комп'ютерну томографію, вимірювання великої кількості біомаркерів у крові, сечі, мокротинні, повітрі, що видихується, а й генетичний аналіз у тісному зв'язку з

клінічними особливостями перебігу ХОЗЛ [257]. В ECLIPSE вперше в такому масштабі була здійснена ідентифікація параметрів створення прогноза перебігу захворювання. За результатами цього проекту була доведена гетерогенність популяції хворих на ХОЗЛ, був виділений «фенотип ХОЗЛ з частими загостреннями», а у новій класифікації хвороби почала враховуватися кількість загострень протягом минулого року [286]. Найбільш прогностично значущими було визначено кількість загострень в минулому році; зниження $ОФВ_1$; погіршення якості життя; наявність гастро-езофагеального рефлюксу в анамнезі; збільшення кількості лейкоцитів у крові [497]. Також у ECLIPSE доведена значущість для підвищення можливості виникнення загострень протягом першого року спостереження виразності задишки, змін ІМТ, жіночої статі, віку, наявності депресії та підвищення рівня біомаркерів у крові (фібриногену, сурфактантного білка D тощо) [156, 257, 258, 448, 497]. Проте, навіть таке велике дослідження мало низку обмежень у трактуванні результатів. Так, контингент обстежуваних включав хворих лише стадій GOLD II-IV. Тобто пацієнти з початковими проявами захворювання, саме ті, у кого лікування може бути найбільш результативним, виявилися поза межами спостереження. Критерієм включення був стаж куріння принаймні 10 пачка/рік (п/р), що зробило неможливим оцінку впливу інших, окрім куріння, етіологічних факторів на прогноз перебігу ХОЗЛ. Переважна більшість індивідів була залучена під час надходження до стаціонару. Згідно з дизайном дослідження за його межами залишилися надто молоді та літні хворі.

Метою «Датського дослідження» було встановлення прогностичної значущості рівня маркерів СЗР для визначення імовірності розвитку майбутніх загострень ХОЗЛ [326]. Воно охоплювало 61650 індивідів, яким виконувалася спірометрія в рамках Copenhagen City Heart Study (2001-2003 pp.) та Copenhagen General Population Study (2003-2008 pp.). У цих проектах було відокремлено 6574 осіб, що відповідали спірографічним критеріям ХОЗЛ. У таких пацієнтів вимірювали рівень СРБ, фібриногену та лейкоцитів у крові в стабільному стані та під час загострення. Згідно з отриманими даними, одночасне існування

підвищених рівнів СРБ, фібриногену і лейкоцитів було пов'язане з високим ризиком розвитку загострень при стабільному ХОЗЛ, навіть для хворих з помірним ступенем обструкції дихальних шляхів, а також для тих пацієнтів, у кого не було зареєстровано загострень у минулому [326]. Проте і це дослідження, незважаючи на його масштаб, мало ряд обмежень. Перш за все, діагноз ХОЗЛ в ньому встановлювався лише на підставі результатів спірометричного дослідження, без урахування клінічної картини. Крім того, попри існуючі стандарти, використовувалися дані пре-бронхолітичних вимірювань, тобто збільшувалася ймовірність гіпердіагностики захворювання. Також на результати міг вплинути зсув вибірки через можливе домінування малосимптомних пацієнтів з ХОЗЛ. Порівняно з дослідженнями із залученням стаціонарних хворих, значно меншою була кількість учасників із важким ХОЗЛ (77 % – склали пацієнти з GOLD I); невеликою була частка тих, хто користувався інгаляційними пристроями; мало було зареєстровано осіб з частими загостреннями. Все це знизило статистичну потужність виявлення асоціації між тяжкістю ХОЗЛ та кількістю попередніх загострень. Іншим потенційним обмеженням цього дослідження були суттєві зміни в лікуванні протягом періоду дослідження. Згодом у ньому спостерігалось поступове збільшення використання тіотропію і комбінацій інгаляційних ІГКС/БАТД. Застосування ж останніх потенційно могло вплинути на рівень маркерів запалення, що вивчалися. І хоча раніше були опубліковані дані про стабільність рівнів СРБ і фібриногену протягом 10 років у пацієнтів з ХОЗЛ [325], нині не існує аналогічних даних щодо кількості лейкоцитів. Таким чином, висновком дослідження була необхідність подальшого дослідження означених біомаркерів з метою визначення їх клінічної цінності для стратифікації ризику виникнення загострень ХОЗЛ.

Останнім часом одним з світових центрів з вивчення проблеми ХОЗЛ стає Іспанія. Протягом декількох попередніх років у цій країні була проведена, або все ще триває низка довгострокових програмпо ХОЗЛ [175, 201, 237, 271, 304, 321, 373, 528]. Більшість з них ґрунтувалася на дослідженні хворих за даними їх

звернення за амбулаторною медичною допомогою. При такому методологічному підході, незважаючи на широке охоплення контингенту хворих, найзначнішими факторами, що обмежували набір у дослідження, були відсутність даних спірографії, а також невідповідність первинного діагнозу існуючому стану пацієнта. Предикторами високого ризику розвитку загострення ХОЗЛ були визнані попередня госпіталізація через захворювання; задишка; наявність великої кількості коморбідних станів; жіноча стать, історія попередніх загострень, куріння і низький ОФВ₁ [175, 201, 237, 271, 304, 321, 373, 528]. Певним обмеженням до використання результатів цих трайлів є переважне включення до них лише симптоматичних хворих з тяжким чи дуже тяжким ступенем обструкції.

Результати ретроспективного когортного дослідження з пошуку факторів ризику розвитку загострень в амбулаторних хворих на ХОЗЛ були опановані в Британському Медичному журналі у 2014 р. [449]. Проаналізована інформація з 58589 медичних карток пацієнтів із спірометрично підтвердженим діагнозом ХОЗЛ. Згідно з даними цього статистичного аналізу, в амбулаторних хворих на ХОЗЛ ризик виникнення загострення ХОЗЛ може бути визначеним шляхом ретельного збору анамнезу попередніх епізодів погіршення стану. Продемонстровано, що обмеження повітряного потоку і виразна задишка пов'язані з підвищеним ризиком для виникнення будь-якого погіршення стану. Дещо більша ймовірність частих загострень була виявлена у жінок [141]. Також важливими предикторами загострення визнані тяжкість захворювання та наявність коморбідної патології. В той же час, ніякого впливу віку або статусу куріння на частоту загострення встановлено не було. Значущість отриманих результатів базується на великому обсязі популяції досліджуваних, її репрезентативності для Великої Британії та використанні надійної та перевіреної бази даних. Проте й у цій роботі було декілька лімітуючих факторів. Як і в більшості інших ретроспективних досліджень, у ній відсутня чітка дефініція поняття «загострення». З іншого боку, фактором, що дещо обмежує значущість результатів, є включення у дослідження лише хворих з

виразними симптомами. Отже, когорта пацієнтів з легкою обструкцією та стабільним перебігом захворювання не була достатньо репрезентативною, бо такі особи зазвичай дуже рідко звертаються за медичною допомогою й ще рідше їм призначається спірографічне дослідження.

Окремо варто виділити групу публікацій стосовно предикторів тяжких загострень ХОЗЛ, тих, що згідно з сучасними уявленнями потребують госпіталізацій. Частота таких загострень становить 164 випадки на 100000 населення для жінок та 251 на 100000 для чоловіків [302, 303, 305]. Ці події пов'язані зі значним погіршенням симптомів, зниженням ФЗД, погіршенням якості життя і збільшенням імовірності летального кінця [202, 228, 236, 319, 437, 471]. Госпітальна смертність при загостреннях, за даними різних авторів, складає від 4,4 % до 7,7 % [202, 308, 414, 440, 479, 519, 523]. Багато таких пацієнтів виписується з лікарні з поліпшенням, але до 30 % хворих потрапляє до неї знов упродовж наступних 90 днів [203, 519].

Вивчення предикторів повернення до лікарні після загострення ХОЗЛ було зроблено в декількох клінічних дослідженнях [279, 299, 346, 417, 447, 453, 470, 471]. Результати мета-аналізу наукових джерел подано у великому систематичному ревію [108]. Проте лише одна стаття з цього огляду містить дані рандомізованого контрольованого дослідження [463]. В ньому було доведено, що прогностично значущими факторами зниження імовірності госпіталізації з приводу загострення ХОЗЛ були жіноча стать, збільшення під час лікування толерантності до фізичного навантаження та наявність вищої освіти. Чинниками підвищеного ризику госпіталізацій визнавалися похилий вік і поганий загальний стан здоров'я [463]. Серед великої кількості чинників ре-госпіталізації при ХОЗЛ, гіперкапнія вивчалася у якості предиктору повернення до лікарні у 52 % досліджень [299, 346, 417, 453, 471]. Збільшення парціального тиску CO_2 в артеріальній крові виявилось незалежним прогностичним фактором ранньої госпіталізації у двох трайлах [346, 417]. У той же час, за результатами іншої роботи гіперкапнія не була визнана фактором ризику повторного звернення до лікарні [453].

У дослідженні ECLIPS SpO₂ була статистично нижчою в осіб з частими загостреннями порівняно з групою зі стабільним перебігом ХОЗЛ [270]. Також у п'яти інших наукових статтях потреба в тривалій кисневій підтримці була рапортована як предиктор поганого прогнозу при ХОЗЛ [157, 346, 417, 450, 533,]. Використання додаткового кисню пов'язане зі скороченням часу між госпіталізаціями [346], а також збільшує ризик повторної госпіталізації через загострення ХОЗЛ [417, 450, 533]. Проте у іншому дослідженні таке твердження не набуло статистичної достовірності [453].

Низьке значення ОФВ₁ вивчалось в декількох роботах як імовірний предиктор повернення до лікарні при загостренні ХОЗЛ. У п'яти з них був продемонстрований високий ризик повторної госпіталізації при загостренні у осіб з суттєвими порушеннями ФЗД [106, 270, 279, 450, 451, 453, 461]. У іншій статі також було вказано, що зменшення ОФВ₁ підвищує ризик загострень і госпіталізацій при ХОЗЛ [271]. Однак три дослідження отримали негативний результат [299, 405, 417].

Найбільш значущою і часто інвалідизуючою скаргою пацієнтів з ХОЗЛ є задишка. В одновимірному аналізі було виявлено, що у хворих з важкою задишкою існує більше шансів повторної госпіталізації [279]. До такого ж висновку дійшли й автори ретроспективного когортного дослідження [533]. У більш ранній роботі також було показано, що в пацієнтів із задишкою у 2 та менше бали госпіталізацій через загострення ХОЗЛ не виникає ніколи; а в тих, у кого задишка оцінюється в 3 бали і більше ризик повторної госпіталізації протягом найближчого року дуже великий [417]. Дослідження TORCH також підтвердило такі висновки [461]. Втім, задишка є дуже суб'єктивним відчуттям, і ґрунтувати прогноз перебігу ХОЗЛ лише на виразності цього симптому, звичайно, не варто.

У деяких дослідженнях детермінантою високого ризику повторного тяжкого загострення ХОЗЛ визнана низька фізична активність та погана фізична якість життя хворих [453, 489]. У ряді інших робіт цей факт був підтверджений, але при введенні поправки на ступінь виразності задишки в

досліджуваних, кореляція між рівнем фізичної активності та частотою госпіталізацій при ХОЗЛ вже не була достовірною [346, 417, 450, 533].

Визнаним фактором ризику виникнення ХОЗЛ є куріння [28, 29, 287, 395]. Тому несподіваними виглядають дані про те, що активне вживання тютюну зменшує ризик повторних госпіталізацій при ХОЗЛ [450]. Проте є інші дослідження, у яких асоціації між курінням та госпіталізацією встановлено не було [271, 417]. Існують також дані про негативний вплив пасивного куріння на перебіг ХОЗЛ [453]. Таким чином, питання значення куріння для прогнозу перебігу захворювання лишається відкритим.

Системні прояви ХОЗЛ, такі як зниження ІМТ, потенційно можуть збільшувати ризик тяжких загострень. У деяких роботах це прпущення було підтверджено [417, 450]. Низький ІМТ разом зі зміною ваги протягом перебування в лікарні були достовірними предикторами повторної ранньої госпіталізації [234, 461]. Проте залишається не до кінця зрозумілим, чи дійсно спостерігається достовірний взаємозв'язок між низькою масою тіла при надходженні до лікарні і ймовірністю повторної госпіталізації, або ці параметри є наслідками більшої тяжкості захворювання. Крім того, в багатьох пацієнтів з ХОЗЛ навіть при помірному прийомі їжі виникає задишка, у результаті чого такі хворі свідомо недоотримують харчування [174, 256]. У свою чергу, недостатнє харчування призводить до "втоми" органів дихання і робить пацієнтів схильними до повторних загострень ХОЗЛ [256]. Але в дослідженні ECLIPSE, на протилежність цьому, група хворих з частими загостреннями захворювання мала достовірно більший ІМТ [270]. Тобто підвищений ІМТ, що пов'язаний з обструктивним апное під час сну, у свою чергу, також впливає на прогноз при ХОЗЛ і тому збільшує ймовірність загострень захворювання [400]. Отже, підсумовуючи все зазначене вище, можна стверджувати, що дані про значення конституційних змін для прогнозу перебігу ХОЗЛ на сьогодні є

Похилий вік розглядався як фактор ризику госпіталізації внаслідок загострення у декількох дослідженнях [106, 461, 463, 470]. Похилий вік, згідно з іншим дослідженням, призводив до зменшення строків до повторної

госпіталізаціях при ХОЗЛ [346]. Проте було продемонстровано, що похилий вік не збільшував імовірність виникнення загострень [417]. Ще в одному масштабному дослідженні – ECLIPSE – вікові відмінності не були визнаними у якості предиктору погіршення прогнозу при ХОЗЛ [69]. Це узгоджується й з даними, що отримані стосовно виникнення взагалі будь-яких загострень [449].

Жіноча стать повідомлялася як прогностичний фактор, що знижує імовірність госпіталізації в багатоцентровому, рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні [463]. Навпаки, у TORCH жіноча стать була визнана прогностично несприятливим фактором для перебігу ХОЗЛ [270]. Такі ж дані відносно будь-яких за частотою та тяжкістю загострень були опановані у Британському [449] та Бергенському дослідженні [420]. У той же час, зв'язку між ані віком, ані статтю та частотою потрапляння до лікарні не було знайдено в іншій роботі [450].

Фактором, що потенційно збільшуватиме ризик тяжких загострень, є наявність супутньої патології [21]. За даними *Au ta Chan*, усі хворі, що госпіталізуються внаслідок ХОЗЛ, страждають на декілька захворювань [106]. Існування коморбідних станів збільшує ризик повторної госпіталізації при ХОЗЛ як через 30, так і через 90 діб [110]. До супутніх захворювань, що погіршують прогноз перебігу ХОЗЛ відносять ІХС, ознаки ураження правих відділів серця, лівошлуночкову недостатність, цукровий діабет, *Cop pulmonale* [108, 271, 346, 452]. Одним з імовірних супутніх захворювань, що збільшують ризик повторної госпіталізації є депресія [206]. У той же час, у чотирьох дослідженнях достовірного зв'язку між наявністю супутньої патології та частотою ре-госпіталізації виявлено не було [234, 279, 299, 453]. За результатами огляду *Bahadori ma FitzGerald*, наявність коморбідних станів не була пов'язана зі збільшенням імовірності частих загострень [108]. Отже, роль коморбідності у прогнозуванні перебігу ХОЗЛ потребує подальшого вивчення.

Характер та тривалість вживання лікарських засобів при ХОЗЛ вивчався в низці клінічних досліджень [310, 328, 346, 405, 415, 450, 453]. Застосування ІГКС було визнано предиктором раннього повернення до лікарні [310, 346]. У

інших публікаціях не було знайдено доказів впливу ІГКС на частоту госпіталізацій при ХОЗЛ навіть при вживанні помірних та високих доз [328, 450]. Вплив системних кортикостероїдів на можливість повторних тяжких загострень ХОЗЛ був переконливо доведений декількома авторами [299, 346, 453]. Але й у цих роботах при інтерпретації результатів не було зроблено поправки на тяжкість захворювання. В окремих дослідженнях йдеться про збільшення ризику повернення до лікарні через загострення ХОЗЛ в осіб, що під час попередньої госпіталізації вживали антибактеріальні препарати [415] або мали потребу у застосуванні інгаляційних холінолітиків [405].

Тривалість перебування в лікарні більше 5 днів під час загострення була доведеним фактором ризику ранньої реадмісії. Госпіталізація протягом одного року до поточного відвідування лікарні збільшує ризик повторного тяжкого загострення [346]. Ті, хто відвідує стаціонар більше 3 разів за рік, також мають підвищений ризик повторної госпіталізації [69, 450, 453]. Відповідно до результатів аналізу дослідження TORCH, попередні загострення є доведеним предиктором високого ризику майбутніх повторних госпіталізацій при ХОЗЛ [270]. Але у дослідженні *Pouw і співавт.* ніякого зв'язку між кількістю госпіталізацій та строками повернення до лікарні знайдено не було [234].

Важливими з погляду прогнозування перебігу ХОЗЛ виглядають деякі соціальні та економічні фактори, а саме відсутність працевлаштування [415] наявність полісу медичного страхування [110], соціо-економічний статус [206] та низький рівень доходів [251].

Підсумовуючи існуючі дані літератури, можна констатувати, що, на жаль, до теперішнього часу клініцисти не можуть точно передбачити прогноз у пацієнтів, госпіталізованих через загострення ХОЗЛ [414]. Але відомо, що всі пацієнти, які потрапили до лікарні через загострення ХОЗЛ, тою чи іншою мірою знаходяться в групі ризику стосовно виникнення будь-яких несприятливих подій у майбутньому [203, 357]. Виявлення предикторів ризику госпіталізації, особливо повторної, має важливе значення для формування політики в галузі охорони здоров'я. Але знання про те, які чинники викликають

або запобігають загостренню, у тому числі й тяжкому, дуже обмежені та суперечливі. Причини повернення до стаціонару і фактори, що можуть запобігти поверненню до лікарні, теж не зрозумілі. Єдиним визнаним та безумовним є те, що встановлюючи можливі предиктори загострення ХОЗЛ, варто враховувати не тільки ознаки ураження бронхолегеневого апарату, а й системні прояви захворювання та коморбідні стани.

1.2. Вплив деяких системних проявів захворювання та коморбідних станів на перебіг ХОЗЛ

У минулому столітті ХОЗЛ розглядалося як патологічний стан, що характеризується прогресуючою малозворотньою бронхіальною обструкцією внаслідок ураження дихальних шляхів і розвитку емфіземи. Подібне визначення, що було продубльовано в багатьох регламентуючих документах різних товариств та організацій, зосереджене виключно на ураженні легень та бронхів [139, 293, 300, 395, 486]. Тому не дивно, що до недавнього минулого діагностика та прогнозування перебігу захворювання були орієнтовані лише на характеристики дихальної системи, такі як ОФВ₁ або парціальний тиск кисню в артеріальній крові. Проте результати багатьох досліджень та їх системні аналізи надали переконливі докази того, що ХОЗЛ часто пов'язане зі значними позалегеновими системними ефектами [70, 101, 114, 268, 471, 499]. Доведено, що такі нереспіраторні прояви ХОЗЛ призводять до зменшення функціональних здатностей хворих, погіршують їх самопочуття, значною мірою знижують загальну якість життя та сприяють виникненню підвищеного ризику смерті [114]. Отже, зараз вже набув впевненого освідомлення той факт, що при ХОЗЛ системні ефекти є достатньо клінічно та прогностично значущими. Їх вивчення сприяє кращому розумінню природи захворювання та удосконаленню тактики ведення хворих [500].

Патогенетичним підґрунтям для позалегенових проявів ХОЗЛ є декілька процесів, а саме персистуючі СЗР, дисбаланс у системі протеаз та антипротеаз, а також оксидативний стрес [114, 499]. У цьому огляді літератури більш

детально будуть розглянуті питання, що пов'язані з роллю СЗР в можливих варіантах перебігу захворювання.

Низькорівневі СЗР вважаються характерною ознакою ХОЗЛ і можуть пояснити підвищену серцево-судинну захворюваність, поширеність метаболічного синдрому та інших коморбідних станів серед пацієнтів з цією нозологією [101, 370]. Запальна відповідь при ХОЗЛ включає як вроджені, так і адаптивні імунні реакції [516]. Рівень великої кількості медіаторів, що вивільнюються з запальних клітин і пошкоджених структурних компонентів дихальних шляхів та легень, при ХОЗЛ є, зазвичай, підвищеним [112]. Висока концентрація в циркулюючій крові фібриногену, СРБ, фактору некрозу пухлини альфа, лейкоцитів та ін. була відзначена серед таких хворих у великій кількості робіт [20, 26, 27, 68, 101]. Також повідомлялося про високий рівень інтерлейкіну-6 [84, 91], інтерлекіну-8 [349], інтерлейкіну-10 [91] та інтерлейкіну-18 [249]. Куріння саме по собі може викликати СЗР. Але в пацієнтів з ХОЗЛ ступінь такого запалення більший, ніж у курців без ознак бронхообструкції [200]. Молекулярні основи посилення запального процесу при ХОЗЛ ще не повністю вивчені, але, скоріш за все, вони зумовлені генетичними й епігенетичними факторами [194].

СЗР не є характерними для всіх без виключення пацієнтів з ХОЗЛ. У дослідженні ECLIPSE, тільки 16 % пацієнтів мали ознаки стійких СЗР [408]. Пацієнти з виразними СЗР були огряднішими, мали більше респіраторних симптомів та гіршу якість життя, пов'язану з захворюванням, гіршу толерантність до фізичного навантаження, а також частіше страждали від супутньої серцево-судинної патології [200]. Предиктивні властивості маркерів СЗР відносно ризику виникнення загострень дискутуються протягом багатьох років. За попередніми результатами Бергенського дослідження рівень СРБ нібито корелював з частотою загострень, але після багатофакторної поправки ані цей показник, незалежно один від одного, ані загальна кількість лейкоцитів та фібриногену не продемонстрували зв'язку з ризиком виникнення загострень ХОЗЛ [420]. Такі результати увійшли у суперечність з даними інших вчених,

що вважали, що персистуючі СЗР є передумовою для виникнення загострень захворювання, а високий рівень СРБ білка може бути незалежним предиктором перебігу ХОЗЛ [94, 207, 324, 469]. Також існують дані, що поєднання високих рівнів СРБ, лейкоцитів і фібриногену має певне прогностичне значення стосовно перебігу ХОЗЛ [326], а специфічність і чутливість таких індикаторів можуть бути додатково поліпшені за будівництвом «інфламом» [408], що містять три або більше легко доступних маркери запалення. Проте цей підхід до цього часу не набув великого клінічного значення, тому пошук додаткових предикторів розвитку загострень і госпіталізацій необхідно продовжити.

Сигаретний дим та інші дратівливі речовини всмоктуються в дихальних шляхах та можуть активувати поверхню макрофагів та епітеліальних клітин респіраторного тракту, призводячи до вивільнення кількох хемотаксичних медіаторів, зокрема, хемокінів, що залучають циркулюючі нейтрофіли, моноцити і лімфоцити в легені [230]. Це запалення зберігається, навіть, коли куріння припиняється [73].

Роль дендритних клітин, макрофагів, нейтрофілів, лімфоцитів у прогресуванні ХОЗЛ доведена в багатьох наукових роботах [77, 111, 231, 250, 338, 462, 516]. Про залучення еозинофілів до каскаду патологічних реакцій при ХОЗЛ дані є значно скромнішими [120]. У низці досліджень при ХОЗЛ збільшення числа еозинофілів було зареєстровано в мокротинні, бронхоальвеолярному лаважі і біоптаті слизової оболонки бронхів [253, 254, 358]. Під час загострень повідомляється про зростання експресії Т-лімфоцитів в епітелії бронхів, що призводить до помітного збільшення кількості еозинофілів у підслизовій оболонці дихальних шляхів [72]. Роль еозинофілів в патогенезі ХОЗЛ залишається нез'ясованою, але їхня кількість у різних тканинах може бути індикатором окремого фенотипу ХОЗЛ [483]. Мала кількість еозинофілів у біоптаті слизової оболонки респіраторного тракту та їх висока концентрація в мокроті характеризує пацієнтів з ХОЗЛ з виразними симптомами [160].

Прогностична значущість кількості еозинофілів у крові та бронхіальному секреті при астмі вивчена достатньо детально [458]. Проте знання про

можливості використання оцінки еозинофілів у прогнозуванні перебігу ХОЗЛ обмежені. Деякі дослідження показують, що підвищена кількість еозинофілів у індукованій мокроті зумовлює гідну відповідь на короткострокове лікування оральними [122, 481, 483] та інгаляційними кортикостероїдами [254, 482, 485]. Кількість еозинофілів у мокротинні дозволяє також прогнозувати ймовірність загострення ХОЗЛ після скасування ІГКС [484]. Цілеспрямоване лікування кортикостероїдами до нормалізації кількості еозинофілів мокротиння знижує ризик тяжких загострень ХОЗЛ [252, 381]. Але певні технічні труднощі при оцінці еозинофілів у секреті та біоптаті дихальних шляхів зменшують корисність цього тесту в рутинній клінічній практиці. Тому аналіз кількості еозинофілів у периферійній крові може бути розглянутим у якості більш практичної альтернативи, оскільки є дані, що в пацієнтів з ХОЗЛ існує кореляція між вмістом цих клітин у крові і мокротинні [68]. Близько 60 % пацієнтів з ХОЗЛ мають у загальному аналізі крові $\geq 2\%$ еозинофілів [68, 122]. Такі показники асоціюються з підвищеним ризиком розвитку тяжких загострень [121] і збільшенням ризику смертності від ХОЗЛ [102]. Кількість еозинофілів у периферичній крові також є перспективним біомаркером відповіді на ІГКС у хворих на ХОЗЛ [120, 169]. Проте всі зазначені вище дослідження мають низку обмежень стосовно якісного складу хворих, а також тривалості спостереження. Отже, оскільки оцінка кількості еозинофілів крові потенційно може бути корисною при стратифікації пацієнтів з метою обрання стратегій зниження частоти загострень, це питання потребує подальшого вивчення.

Існують два протилежні погляди відносно зв'язку між ХОЗЛ і його системними проявами. На думку багатьох вчених і клініцистів ураження інших, ніж бронхи та легені, органів та систем при ХОЗЛ є результатом «виходу» в системний кровообіг медіаторів локальних процесів запалення і пошкодження в респіраторному тракті. Отже, згідно з цією теорією при ХОЗЛ легені залишаються в центрі патологічних подій [14, 212, 372, 500, 537]. У той же час, результати досліджень з використанням поперечного зрізу популяції вказують на відсутність кореляції між рівнем легеневих і серцево-судинних запальних

маркерів при стабільному ХОЗЛ [71, 349]. З іншого боку, для ряду дослідників ХОЗЛ є лише легеневим проявом, тобто ще однією формою, системної запальної патології, що характеризується залученням у патологічний процес декількох органів-мішеней [70, 268, 499]. Безумовно, що на сьогоднішній день обидва погляди на проблему заслуговують на увагу.

Супутні захворювання дещо відрізняються від системних ефектів ХОЗЛ, бо останні є прямим наслідком захворювання. Наприклад, ІХС є дуже поширеним супутнім станом, в той час як легеневе серце може бути ускладненням захворювання. Проте, звісно, що і коморбідність, і системні прояви негативно впливають на перебіг ХОЗЛ [198]. Однак у деяких випадках межу між системним проявами ХОЗЛ і коморбідністю можливо визначити не завжди, тому варто розглядати ці характеристики ХОЗЛ разом, бо, у будь-якому випадку, компоненти системного ураження сприяють розвитку і генералізованих проявів захворювання, і погіршенню перебігу коморбідних станів [194].

Найбільш вивчені позалегенові ефекти ХОЗЛ включають нутритивні порушення (втрату ваги, ожиріння), дисфункцію та зміншення маси скелетних м'язів, ураження інших, ніж легені, органів і тканин [101, 212, 372, 499, 537]. Визнаними серйозними системними ураженнями при ХОЗЛ є нутритивні порушення. Найбільш очевидним їх клінічним проявом є зниження маси тіла, яке не асоціюється з будь-якою відомою причиною [133, 476]. Ще у 1960-ті рр. *Filley та співавтори* відокремили два фенотипи ХОЗЛ: «рожевих пихтільників» із значною втратою ваги та «синіх набрячників» з незміненою, або надмірною масою тіла, навіть у термінальній стадії захворювання [161]. Сьогодні такі два фенотипи – зниженого харчування та ожиріння – як і раніше простежуються при ХОЗЛ. Взаємозв'язок між обома фенотипами і перебігом захворювання є складним, однак зрозуміло, що обидва сприяють захворюваності пацієнтів і збільшенню ризику смертності від ХОЗЛ [193]. Хоча основні механізми порушення нутритивного статусу не повністю зрозумілі, лікування як недоїдання, так і ожиріння при ХОЗЛ повинне бути багатокomпонентним.

Докази зв'язку між втратою маси тіла і ХОЗЛ були підтверджені при дослідженні метаболічного дисбалансу у хворих з важкою бронхіальною обструкцією [390]. Автори виявили значиму кореляцію між низькою масою тіла і шансами на виживання в пацієнтів з ХОЗЛ. Результати цього спостереження пізніше були підтверджені та конкретизовані у великому популяційному дослідженні, в якому було знайдено прямий зв'язок між вагою тіла та показниками $ОФВ_1$ [133]. Декілька досліджень були призначені виявленню поширення синдрому зниженого харчування при ХОЗЛ. Встановлено, що зменшення загальної маси тіла нерідко зустрічається в цієї категорії пацієнтів, охоплюючи приблизно 10-15 % хворих з легкою та помірною тяжкістю, і до 50 % пацієнтів із захворюванням тяжкої і дуже тяжкою стадії [124, 391, 428, 532, 535]. Ще в одній роботі було показано, що факт зниження $ІМТ < 18,5 \text{ кг/м}^2$ зустрічається у третини хворих на ХОЗЛ незалежно від тяжкості захворювання. При тому зменшення цього показника тісно пов'язане з прогресуванням бронхіальної обструкції [64, 129, 213]. Втім, незважаючи на чимале поширення нутритивних порушень при ХОЗЛ, у GOLD, 2011 р. не було посилянь стосовно обов'язкового розрахунку відповідних індексів у пацієнтів [286]. У той же час у сучасних працях є вказівки на те, що й при застосуванні нової класифікації захворювання, у тяжких пацієнтів з ХОЗЛ (група D) знижене харчування також не є рідкісним явищем [272].

Патофізіологічну основу втрати ваги зрозуміло не дуже добре, хоча висока швидкість обміну речовин, що не компенсується відповідним збільшенням кількості спожитих калорій, як вважають, відіграє в цьому процесі важливу роль [247, 443, 460]. Поганий апетит при ХОЗЛ пояснюється відчуттям задишки, коли прийом їжі може провокувати падіння SpO_2 [522]. Тим не менш, ознак недоїдання в Іспаській когорті хворих встановлено не було [223].

Стосовно чинників збільшення інтенсивності основного обміну при ХОЗЛ існує декілька суперечливих гіпотез. Одна з них ґрунтується на підвищенні витрати енергії ДМ зі зростанням споживання кисню, що призводить до збільшення робочого навантаження, що необхідне для подолання

обструкції дихальних шляхів [401]. Проте інші дослідження показали, що у хворих на ХОЗЛ надмірне споживання кисню також доведено й у скелетних недихальних м'язах [245]. Крім того, ефективність дихання є порівняною у пацієнтів з ХОЗЛ та у здорових індивідів [245]. Роль «кисневої вартості» дихання у формуванні гіперметаболізму при ХОЗЛ, таким чином, залишається невідомою [500]. Існують дані, що гіпоксія посилює оксидативний стрес у скелетних м'язах як у стані спокою, так і під час фізичних навантажень [315].

Інші фактори, що потенційно можуть бути залучені для підвищення основного обміну при ХОЗЛ, включають лікарські препарати, що використовуються для лікування цієї патології. До них можна віднести β_2 -агоністи і інгібітор фосфодіестерази теофілін, хоча на теперішній час дослідження стосовно вивчення внеску цих медикаментів щодо гіперметаболізму при ХОЗЛ обмежені [500]. Крім того, запальні медіатори, як вважають, також відіграють істотну роль в інтенсифікації катаболічних процесів при ХОЗЛ [260]. Нарешті, підвищений термічний ефект від активності пацієнтів теж, можливо, сприяє посиленню в них метаболізму [311].

Прогностична значущість вимірювання ІМТ при ХОЗЛ вивчалася в ряді наукових праць. Встановлено, що низький ІМТ був пов'язаний з більш високим ризиком смерті і в клінічно стабільних пацієнтів з ХОЗЛ, і в госпіталізованих через загострення хворих [128, 131, 151, 224, 240, 299, 390, 431, 535]. Згодом, у якості простої у використанні і дешевої міри стану харчування був створений багатовимірний індекс BODE, що виявився кращим, ніж тільки ступінь обструкції, предиктором ризику смерті [505]. Проте більшість попередніх спостережень проводилася на обмеженому контингенті клінічно стабільних амбулаторних пацієнтів, тому не може повною мірою віддзеркалювати стан речей у популяції хворих на ХОЗЛ у цілому [269, 299, 431]. На сьогоднішній день є тільки одне масштабне дослідження з цієї проблеми, але воно теж стосується лімітованої популяції хворих, при тому тільки з однієї країни – Китаю [130]. Ще більш суперечливою є інформація стосовно діагностичної значущості ІМТ для розрахунку ймовірності виникнення загострень ХОЗЛ.

Дані, що стосуються пацієнтів, які були госпіталізовані через тяжкість стану, дуже обмежені та мають розбіжності. Крім того, період спостереження в більшості таких досліджень був дуже коротким [389, 419, 422]. За результатами аналізу певних публікацій можна припустити, що малий ІМТ є маркером високої імовірності повернення до лікарні у хворих з тяжким загостренням ХОЗЛ [174, 234, 256, 450, 461]. Згідно з результатами дослідження ECLIPSE, ІМТ може вважатися предиктором високої імовірності виникнення загострень. У той же час цікаво, що в тому ж трайлі група хворих з частими загостреннями, навпаки, мала більш високий показник ІМТ [156, 257, 258, 448]. У хворих на ХОЗЛ з Південної Кореї ІМТ не є значущим фактором у визначенні ризику загострень [455]. У іншому дослідженні було констатовано, що, на відміну від своєї ролі при стабільному ХОЗЛ, ІМТ має незначний вплив на тяжкість стану хворих, а також на короткострокові клінічні наслідки під час загострення захворювання [524]. Такі суперечливі висновки, а також факт, що кожне із зазначених спостережень має низку обмежень щодо клінічної імплементації результатів, роблять необхідним подальше вивчення ролі нутритивного статусу при розрахунку ризику виникнення загострень ХОЗЛ. Також, браком ІМТ у клінічному плані є те, що нормальна вага тіла може спостерігатися при низькій % МТ за умови присутності підвищеного % ЖТ [388, 424]. Тому пошук додаткових антропометричних характеристик для побудови надійної прогностичної моделі перебігу ХОЗЛ теж є вкрай необхідним.

Отже, загальна маса тіла складається з % ЖТ та ТВЖ [128]. Остання здебільшого представлена в метаболічно активних органах, у першу чергу, в скелетних м'язах. Оскільки зменшення обсягу скелетних м'язів може бути прогностично несприятливою подією при ХОЗЛ, зараз увага направлена не скільки на дослідження загальної ваги, стільки на окрему оцінку жирової і м'язової маси [223].

Враховуючи можливі варіанти патогенезу зменшення загальної ваги при ХОЗЛ, здається, що більш схильною до ушкодження є саме м'язова тканина.

Тому зрозуміло, що доцільним та інформативним бачиться вимірювання не загальної ваги хворих чи ІМТ, а окремо –% МТ, ІМТВЖ та % ЖТ [272].

На думку ряду науковців, зміни у % МТ та ІМТВЖ більш точно віддзеркалюють сутність нутритивних розладів при ХОЗЛ. Такий погляд пов'язаний з тим, що втрата обсягу саме скелетних м'язів робить основний внесок у зниження загальної ваги при ХОЗЛ, у той час як жирова маса при цій хворобі лишається незмінною, або, навіть, надмірною [272]. ІМТВЖ більш значуще корелює з функціональними характеристиками хворих [128]. При ХОЗЛ ІМТВЖ значно складніше, ніж ІМТ, піддається корекції за допомогою фізичних тренувань. Це зумовлено наявністю вираженої задишки та поганими вентиляційними здатностями легень, що призводить до низької толерантності до фізичних навантажень [238]. Доведений достовірний зв'язок ІМТВЖ з обсягом фізичної активності, легеневою гіперінфляцією, ступенем задишки, роботою ДМ і ФЗД [272, 515]. Таким чином % МТ та ІМТВЖ можуть бути корисними в оцінці загальної тяжкості стану пацієнтів і надавати більш інформації, ніж ІМТ, стосовно фізичних параметрів якості життя хворих [124, 125, 128, 132, 362]. Проте існують інші дослідження, у яких показано, що нутритивні порушення не впливають на емоційну складову якості життя і не корелюють з показниками ФЗД [272]. Автори пояснюють такі висновки фактом, що ступінь бронхообструкції зумовлюється виразністю локального запалення, а зменшення % МТ знаходиться в тісному взаємозв'язку з СЗР [536].

Відносно прогностичної значущості показників % МТ та ІМТВЖ для перебігу ХОЗЛ опубліковано декілька робіт, згідно яких ІМТВЖ є самостійним предиктором смерті від ХОЗЛ незалежно від вмісту жирової тканини [125, 219]. % МТ негативно корелює з ризиком смертності при ХОЗЛ; однак, вплив цього показника на функціональні обмеження при захворюванні залишається невідомим [126, 132]. У дослідженні ECLPSE було показано, що поширеність знежиреного % МТ була невеликою, але більш високою серед пацієнтів з ХОЗЛ порівняно з контрольною групою. У хворих з підвищеними темпами зниження

% МТ кількість загострень була достовірно більшою порівняно з пацієнтами зі стабільним показником [190].

У комплексі з ІМТ % МТ може використовуватися в розрахунку ризику майбутніх загострень при ХОЗЛ [219]. Але останнє дослідження не було тривалим та стосувалося виключно стабільних хворих, що проходили курс реабілітації. Також аналіз даних Бергенського дослідження показав, що антропометричні показники не можуть розглядатися у якості самостійного предиктору загострень [420]. У той же час, дуже мало даних відносно ролі вмісту жирової маси у хворих на ХОЗЛ у прогнозуванні перебігу захворювання. Парадоксальними виглядають результати дослідження, згідно з якими при ХОЗЛ у пацієнтів з ожирінням був встановлений більший ІМТВЖ, визначалася менша виразність гіперінфляції та більша витривалість до фізичних навантажень [362]. Таким чином, подальше вивчення цього питання є досить актуальним.

Примусове обмеження фізичної активності – найчастіша скарга серед хворих на ХОЗЛ [300, 395, 486], що робить дуже значний внесок у погіршення якості життя таких пацієнтів [101, 499]. Знижена толерантність до фізичних навантажень при ХОЗЛ пояснюється збільшенням навантаження на апарат дихання і динамічною гіперінфляцією [499]. Тим не менш, деякі ранні дослідження показали, що саме дисфункція скелетних м'язів часто є досить суттєвим фактором обмеження в цих пацієнтів [262]. Особливої уваги при ХОЗЛ потребують порушення в ДМ. Її дисфункцією вважається зниження сили і швидкості скорочень в результаті значного підвищення навантаження, недостатнього енергозабезпечення роботи та початково нефізіологічного стану м'язевих волокон [385]. При ХОЗЛ дисфункція ДМ зумовлена зміною геометрії грудної клітини і положенням діафрагми внаслідок легеневої гіперінфляції, патологічним скороченням сарколеми м'язових волокон діафрагми, місцевою активацією протеаз і оксидативним стресом у респіраторних м'язах, природним старінням і СЗР [23, 385].

Прогностична значущість дисфункції ДМ для перебігу ХОЗЛ лишається нез'ясованою. Хоча є низка великих досліджень, в яких вивчалися фактори ризику виникнення загострення та повторної госпіталізації в пацієнтів з ХОЗЛ, жодне з них не було конкретно зосереджено на питанні м'язової дисфункції [149, 150, 167, 185, 257, 267, 271, 299, 330, 334, 379, 437, 456, 497, 506, 509, 525, 526]. Є кілька робіт, у яких стверджується, що дисфункція м'язів вдиху і видиху може виступати у якості модифікуючого фактора перебігу ХОЗЛ [25, 291, 297, 396]. *Martinez-Llorens та співавт.* показали, що загострення ХОЗЛ асоційовані зі змінами у скелетних м'язах, що пов'язані з гострою втратою мускульної маси [291]. У іншій роботі чітко визначено, що перевантаження ДМ є фактором ризику повернення до лікарні у пацієнтів з середньотяжким та тяжким ХОЗЛ [297]. Інші автори довели, що пацієнти з підвищеним ризиком тяжких загострень мають обмежений вентиляторний резерв внаслідок дисфункції ДМ, і цей факт негативно впливає на баланс між функціональним резервом і підвищеним навантаженням під час загострення [396]. Дисфункція ДМ може бути присутньою навіть у стабільних пацієнтів з ХОЗЛ і є фактором ризику госпіталізації через загострення [292]. Отже, вивчення функціонального стану ДМ як додаткового критерію у виборі тактики лікування при ХОЗЛ потенційно може зменшити підвищений ризик загострень. Проте правомірність такого припущення вимагає подальшого уточнення.

Зі збільшенням кількості літніх пацієнтів з ХОЗЛ стало очевидним, що багато з них також страждають від інших хронічних недугів [13, 43, 195, 423]. ХОЗЛ виглядає незалежним фактором обтяження перебігу супутніх захворювань, і, аналогічним чином, такі захворювання впливають на прогноз при ХОЗЛ [198]. В останні роки тривають дебати стосовно ролі, що відіграє хронічне запалення, притаманне ХОЗЛ, у патогенезі коморбідних станів, але надійних доказів цього факту встановлено не було [195]. Певний внесок у поширеність супутньої патології при ХОЗЛ додають куріння, поліпрагмазія, а також розбіжності в кодуванні окремих діагнозів [184], тощо. Різні супутні захворювання при ХОЗЛ були класифіковані окремими авторами в групи,

використовуючи традиційний посистемний підхід з виділенням респіраторних, серцево-судинних, метаболічних, психіатричних та інших розладів [195]. *Loscalzo та співавтори*. [352, 353] було запропоновано інший, цілісний метод класифікації захворювань з урахуванням основних патофізіологічних механізмів у організмі людини. Такій підхід виглядає корисним для розуміння перебігу ХОЗЛ та оптимізації підходів до його лікування. Згідно з такою градацією було виділено декілька груп коморбідних станів:

- «запальні» захворювання (астма, пневмонія, ідіопатичний легеневий фіброз, ІХС, остеопороз, метаболічний синдром, ураження ДМ тощо);
- захворювання, що пов'язані з дегенеративно-некротичними процесами (злоякісні новоутворення, кардіологічна патологія, гастро-езофагеальна рефлексна хвороба тощо);
- патологічні стани, що виникають в наслідок ураження клітин (ураження ДМ, новоутворення);
- хвороби, що пов'язані з пошкодженнями механізмів коагуляції/антикоагуляції (тромбоемболії, інфаркти, інсульти);
- захворювання з не до кінця з'ясованим механізмом виникнення (психологічні розлади тощо) [195, 352].

Отже, при ХОЗЛ внаслідок спільних етіо-патогенетичних детермінант часто зустрічаються серцево-судинні порушення [1, 41, 57, 114, 197, 312, 406, 475], остеопороз [114, 222, 333, 397, 406], анемія [114, 406, 459], гастро-езофагеальний рефлюкс [100, 114, 348, 406], цукровий діабет [162, 221, 511], а також рак легень [114, 406]. Наявність обмеження швидкості повітряного потоку значно збільшує ймовірність розвитку психічних розладів, наприклад, депресії та тривожності [217]. Супутні захворювання можуть підвищити ризик госпіталізації і смертності в пацієнтів з ХОЗЛ, особливо в тих, хто страждає на тяжку обструкцію дихальних шляхів [185, 425]. Також

коморбідні стани при ХОЗЛ значно збільшують усі види витрат на охорону здоров'я [99].

Відомості про поширення коморбідних недугів та їх вплив на ризик виникнення смерті були підсумовані на класичній «коморбідомі» *Divo та співавт.* [183] (рис. 1.2.1).

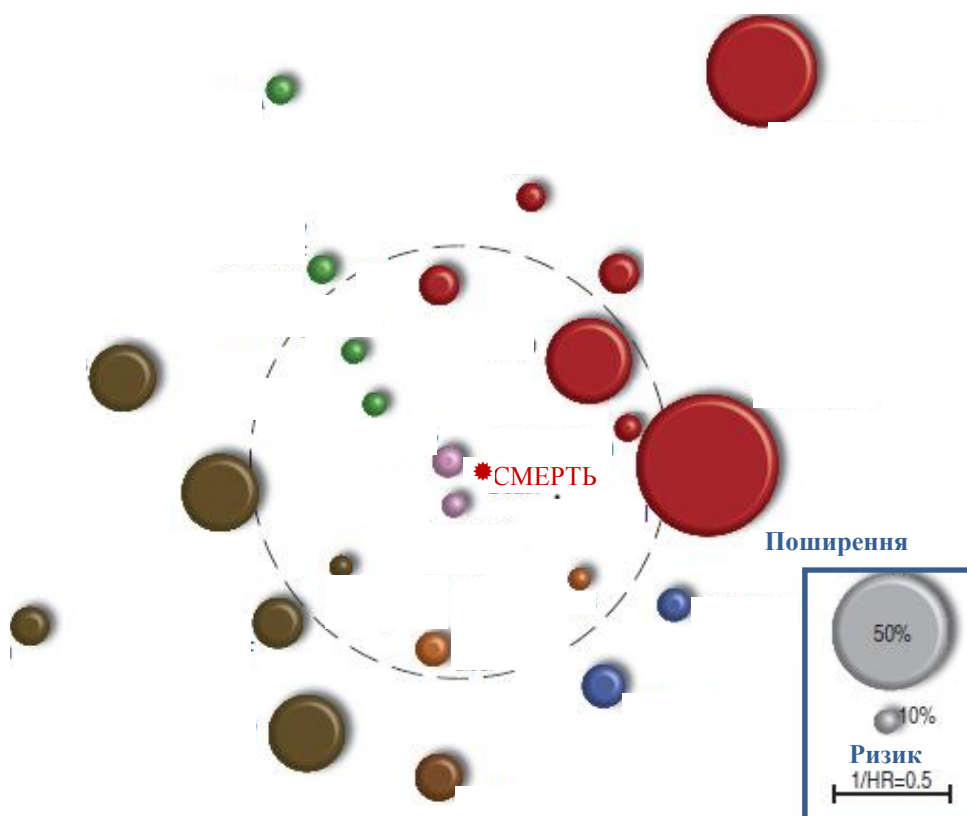


Рис. 1.2.1 Поширення коморбідних станів та їх вплив на ризик виникнення смерті при ХОЗЛ («коморбіддома») за даними *Divo та співавт.* [183].

П р и м і т к а. ВХШ/ДПК – виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки; ГЕРХ – гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба; ДНП – діабетична нейропатія; ЗАН – зловживання алкоголем або наркотиками; ІХС – ішемічна хвороба серця; РМЗ – рак молочної залози; РПШЗ – рак підшлункової залози; РС – рак стравоходу; СН – серцева недостатність; ФП – фібриляція передсердь; ХНН – хронічна ниркова недостатність

На цій схемі розмір кіл є пропорційним поширенню захворювань при ХОЗЛ, а ризик виникнення смерті збільшується з наближенням до центру. Можна просежити, що найпоширенішими при ХОЗЛ є серцево-судинні хвороби. Вони, поряд з новоутвореннями та діабетичною нейропатією, також відіграють важливу роль у збільшенні ризику смерті в таких хворих. Тривога також, хоча й не є самим поширеним коморбідним станом при ХОЗЛ, але збільшує ризик виникнення смерті у мірі, що є співставною зі злоякісними новоутвореннями. Такі дані вказують на важливість оцінки психологічного стану пацієнтів для оптимізації тактики їх ведення.

У дослідженні TORCH було встановлено, що лише 27 % смертей при ХОЗЛ доведено пов'язані з основним захворюванням. Більше половини летальних випадків у хворих асоційовано з нереспіраторними коморбідними станами [97]. В той же час, дані про поширеність супутніх захворювань при ХОЗЛ істотно відрізняються в дослідженнях, що були представлені в останню декаду. Це зумовлено фактом, що характеристики популяцій хворих дуже відмінні в кожному з них. Крім того, визначення індивідуальних коморбідних станів не було стандартизованим – у більшості випадків вони встановлювалися за результатами самооцінки хворими. Також існували різні критерії включення і виключення у/зі спостереження. Наприклад, з дослідження ECLIPSE пацієнти з запальними захворюваннями були взагалі виключені [145]. Наявні показники свідчать про те, що поширення коморбідних станів при ХОЗЛ відбиває тенденцію для населення в цілому [195, 222, 400, 406, 426, 427]. Проте, частота окремих супутніх захворювань може суттєво відрізнитися у хворих на ХОЗЛ. Виявлення коморбідної патології має важливе значення для прогнозування ризику виникнення госпіталізації у хворих на ХОЗЛ. Згідно з результатами *Lung Health Study*, 12,8 % з 5887 курців були госпіталізовані (з них 42 % були потім госпіталізовані вдруге) внаслідок серцево-судинних захворювань або ускладнень з боку респіраторної системи [309]. У іншому дослідженні серцева недостатність була основним чинником госпіталізації, з подальшим розвитком інфаркту міокарда та інсульту [197]. Супутні захворювання значно збільшують

тривалість госпіталізацій [318], а також потенційно впливатимуть на частоту загострень ХОЗЛ [182]. Проте існує суттєвий брак відомостей про вплив коморбідних станів на можливість виникнення загострень у стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ. Отже, це питання вимагає подальшого вивчення. За наявності супутньої патології, ХОЗЛ вимагає комплексного та ретельного підходу до медичного втручання.

1.3 Роль оцінки локального ураження респіраторної системи у прогнозуванні перебігу ХОЗЛ

Незважаючи на визнання ХОЗЛ як багатокомпонентної мультисистемної патології, основні події при захворюванні, згідно з його визначенням, відбуваються в респіраторному апараті. Але за результатами аналізу сучасних наукових публікацій можна зробити висновок, що попри вражаючий арсенал додаткових досліджень при ХОЗЛ, на теперішній час існує певний брак надійних суто легеневих предикторів перебігу захворювання [68, 170, 331, 399, 432, 474, 526, 529]. Тому пошук специфічних маркерів ураження органів дихання при цьому захворюванні, а також визначення їх можливої прогностичної значущості при ХОЗЛ є суттєво затребуваним.

Відомо, що ХОЗЛ – це результат складної взаємодії між генетичними та екологічними факторами. У його розвитку чітко визначена роль агресивних агентів навколишнього середовища. Негативний вплив куріння є незаперечним та постульованим у всіх сучасних руководствах з ведення хворих з цією патологією [464]. Проте стосовно значення ендогенних чинників у розвитку захворювання, на сьогоднішній день підтверджена патогенетична роль лише одного, а саме – спадкового ААТ [283]. ААТ є одним з найбільш важливих сироваткових інгібіторів протеаз – серпінів (*serine protease inhibitors*) [117, 491]. Цей фермент має хоча й не абсолютну, але досить високу легеневу специфічність. Він займає ключову позицію у підтримці балансу в протеазно-антипротеазній системі. Недостатня концентрація цього ферменту є важливим

чинником порушення структури легеневої тканини та виникнення емфіземи [74, 337, 531].

ААТ являє собою глікопротеїн з молекулярною масою 52 кД, що складається з 394 амінокислот та 3 бокових гідрокарбонатних ланцюгів [83]. У нормі гепатоцити синтезують 34 мг/кг ААТ на добу. Однак 60 % ферменту залишається в міжклітинному просторі, й лише його 40 % потрапляє в сироватку крові [117]. Основною фізіологічною мішенню ААТ є нейтрофільна еластаза [2]. Крім того, ААТ інактивує трипсин, калікреїн та катепсіни. ААТ також інгібує α -1-дефензину нейтрофілів, інтерлейкін-8 та лейкотрієн-В₄, які є потужними аттрактантами нейтрофілів у вогнищі запалення [135]. Ще однією функцією ААТ є регуляція значущого компонента ініціювання апоптоза – адгезії нейтрофільної еластази фосфатиділсеринових рецепторів мембрани нейтрофілів. Тому ААТ відіграє важливу роль у виборі шляху розв'язання запалення. Крім зазначених властивостей, ААТ є потужним антиоксидантом завдяки дев'яти метіоніновим радикалам [119, 135]. Згідно з даними літератури, ААТ має здатність гальмувати реплікацію та зменшувати вірулентність патогенних мікроорганізмів [119, 135]. Отже, базуючися на відомостях, що зазначені вище, можна припустити, що ААТ є універсальною протизапальною природною речовиною широкого спектру дії. У цілому, всі факти вказують на те, що ймовірна функція ААТ – це регулювання запальних реакцій, що безперервно виникають в організмі людини [55, 117, 119, 135, 490], а його дефіцит значною мірою впливає на темпи прогресування та інтенсивність не тільки деструктивних, але й запальних процесів у легенях, у тому числі й при ХОЗЛ. Тому, на нашу думку, рівень цього ферменту може добре відбивати ступінь локального ураження легеневого апарату, хоча й з поправкою на його не абсолютну специфічність. Дефіцит ААТ може бути вродженим. Цей патологічний стан є найчастішим захворюванням дихальних шляхів, що генетично детерміноване, у дорослих [117], тобто він є одним з найбільш поширених потенційно фатальних спадково зумовлених захворювань людини. Вперше недостатність ААТ була описана більше 50 років тому [347].

Інтенсивні дослідження проблеми дефіциту цього ферменту протягом останніх десятиріч призвели до поглиблення розуміння структурних генетичних аномалій, що пов'язані з патофізіологією емфіземи легень та ХОЗЛ. Вивчення проблеми дефіциту ААТ стало підставою до спроб зміни підходів в терапії означених вище захворювань [337].

Отже, основним чинником недостатності ААТ є дефект гена, який успадковується аутосомно-домінантним Менделевським шляхом по одному аллелю від кожного з батьків. Достовірно встановлено, що дуже важка недостатність ААТ в сироватці крові і тканинах зумовлена спадкуванням двох аллелей, що несуть ген інгібіторів протеаз (Pi), котрий локалізовано в хромосомному сегменті 14q31-32.3 [83]. У 50 % нащадків він експресується самостійно. Ген ААТ відрізняється високою поліморфністю [531]. Нормальним фенотипом для людини вважається PI^*M , у той час як найбільш поширений чинник браку ААТ – це тип білка PI^*ZZ . Саме при PI^*ZZ фенотипі виникає найбільш тяжкий дефіцит ААТ. Він призводить до розвитку панлобулярної емфіземи, ХОЗЛ та захворювань печінки. При тому куріння є фактором, що у десятки разів прискорює темпи виникнення легеневої патології при спадковому дефіциті ААТ [74]. Тип PI^*SS може призводити до зниження рівня ААТ, але більш м'якого, ніж PI^*ZZ . Згідно з деякими дослідженнями, гетерозигот, в яких встановлено дефіцит лише одного аллелю (зазвичай PI^*MZ , PI^*SZ або PI^*MS), не розглядають як осіб зі значно підвищеним ризиком розвитку важкого ХОЗЛ [74, 83, 276]. У той же час, інші автори висловлюють припущення, що майбутні дослідження хворих на ХОЗЛ, особливо курців, повинні остаточно визначити ризик розвитку ХОЗЛ у PI^*MZ , PI^*SZ або PI^*MS осіб [166].

Генетично детермінована недостатність ААТ відзначається приблизно у 0,9 % всього населення земної кулі [53, 55]. За результатами теоретичних розрахунків, принаймні три мільйони осіб у світі мають комбінацію аллелей, що асоціюється з вираженою недостатністю цього ферменту [83]. Однак поширення спадкового дефіциту ААТ значно коливається у різних країнах [83, 117, 118, 301]. Це зумовлено не тільки неоднаковою частотою дефектних

аллелей серед різних націй, але й значною мірою – гіподіагностикою цього патологічного стану. Так, вважається, що на сьогодні знижений рівень ААТ діагностовано лише у 4-4,5 % існуючих хворих [19]. Гіпотетично можна припустити, що виникнення емфіземи при ХОЗЛ, навіть за відсутності генетично детермінованої недостатності ААТ, має подібний біохімічний механізм з уявленням емфіземи при вродженому дефіциті цього ферменту. Тому, одним з потенційних контингентів, який потребує скринінгового визначення рівня ААТ у крові є хворі на ХОЗЛ, особливо з емфізематозним типом захворювання. Отже, зрозуміло, чому, згідно з офіціальним звітом ЄРТ та АТТ з діагностики і лікування дефіциту ААТ, усі хворі, що мають симптоми ХОЗЛ, а також індивідууми без вираженої симптоматики, але з персистою бронхообструкцією та факторами ризику (куріння, вплив промислових поллютантів та ін.) в обов'язковому порядку повинні тестуватися для визначення рівня ААТ (рівень рекомендацій А) [83].

За даними різних авторів спадковий дефіцит ААТ зустрічається при ХОЗЛ у 1-2 % пацієнтів [83, 155, 215]. У той же час, існують дані, що в осіб з цією хворобою поширення зниженого рівня ААТ складає майже 7-10 % [53, 55]. При тому не є зрозумілим, чи є такий дефіцит виключно спадковим, чи виникає також внаслідок патологічних процесів, що відбуваються в легенях при ХОЗЛ. У той же час, у комбінації з тютюнокурінням, брак ААТ значною мірою може впливати на перебіг та прогноз захворювання. Дані стосовно змінення рівня ААТ залежно від тяжкості перебігу ХОЗЛ дуже малочислені. В деяких роботах визначається, що за умов хронічного запального процесу, посилення бронхіальної обструкції у хворих на ХОЗЛ супроводжується зниженням власних протеолітичних та підвищенням антипротеолітичних властивостей мокротиння [24]. Достовірно встановлено, що тютюнокуріння сприяє інактивації ААТ [24, 83]. У той же час не існує інформації щодо активності цього ферменту у хворих на ХОЗЛ, що припинили курити. Згідно з окремими літературними даними, рівень плазмового ААТ у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ дещо знижується [273, 283, 326]. Проте в інших дослідженнях було

показано, що концентрація цього ферменту під час загострення, навпаки, перевищує норму [75, 432]. При тому наскільки рівень ААТ у пацієнтів з ХОЗЛ у фазі ремісії може бути предиктором частоти загострень взагалі залишається нез'ясованим.

Таким чином, до сьогоднішнього дня дефіцит ААТ застається дуже рідко діагностованим станом, що негативно впливає на своєчасність початку його активної терапії. Існуюча значна гіподіагностика дефіциту ААТ може потенційно впливати на погіршення перебігу та прогнозу при ХОЗЛ. Наявність малої кількості суперечливих даних стосовно ролі низького рівня ААТ у стабільних хворих на ХОЗЛ у визначенні прогнозу перебігу захворювання є підставою для подальшого вивчення цього питання.

Ще одним потенційно значущим індикатором ураження дихальних шляхів може бути обсяг FeNO. З моменту встановлення у 1987 р. схожості NO з ендотелій-розслаблюючим фактором [402] його значення у процесах регулювання функціонування окремих систем організму стало очевидним. У респіраторному тракті NO продукується широким спектром різних типів клітин, включаючи епітеліальні, нервові, запальні (макрофаги, нейтрофіли, базофіли) клітини і судинний ендотелій [445]. Концентрація NO зазвичай залежить від багатьох місцевих факторів, включаючи рівень оксидативного стресу; швидкість поглинання антиоксидантних молекул (таких як гемоглобін і глутатіон); кількість і активність ферментів, що є відповідальними за його виробництво [445]. До останніх відносять три ізоформи так званих NO-синтаз: нервову, індуцибельну та ендотеліальну. Молекула NO має дуже короткий період напіврозпаду (до 5 сек) і один неспарений електрон, що надає їй властивості вільного радикалу, котрий є здатним вступати в реакцію з іншими молекулами, такими як кисень, супероксидні радикали або метали (наприклад, залізо, що пов'язане з гемопротейнами) [445]. Існують переконливі докази важливої ролі NO у регуляції легеневої функції і в патогенезі деяких захворювань легень [113, 335, 503]. NO швидко дифундує з місця синтезу, проходить крізь клітинні мембрани та взаємодіє з молекулярними субстанціями

клітин-мішеней [316]. Він опосередковує знищення пухлинних клітин [387], припиняє вірусні реплікації [329] і сприяє гибелі різних патогенів. Є дані про те, що NO пригнічує зростання або повністю усуває низку штамів грибів, паразитів і бактерій, включаючи *Mycobacterium tuberculosis* [216, 227, 342].

Відомо, що NO входить до складу деяких вазодилататорів, таких як нітрогліцерин і нітроприсид натрію [138, 445]. Ендогенний NO продукується ендотеліальними клітинами у відповідь на гіпоксію, проте доведений його брак у судинах хворих із легеневою патологією, у тому числі й з ХОЗЛ [513]. NO викликає розслаблення гладкої мускулатури дихальних шляхів [138, 445]. У декількох звітах вказувалося на збільшення рівня ендогенного NO у відповідь на введення алергенів у тварин із гіперреактивністю дихальних шляхів [513]. Однак, існує й протилежна точка зору, згідно з якою NO ніякою мірою не запобігає спазму крупних дихальних шляхів [327]. Згідно з літературними даними, оксид азоту також підтримує збільшення бронхіальної секреції [314].

Таким чином, узагальнюючи дані літератури, можна зробити висновок, що у дихальних шляхах NO виконує мультікомпонентну протективну функцію. Проте з огляду на безліч місць, з яких NO може бути отриманий, та на багатогранність його функцій, фізіологічну значущість цієї молекули в різних частинах легень, на перший погляд, оцінити важко. Крім того, такі обставини вносять деякий сумнів відносно специфічності FeNO як суто респіраторного маркера. Отже, на нашу думку, це питання потребує подальшого дослідження.

На теперішній час існують надійні способи визначення вмісту FeNO як у тварин, так і у людей [81, 314, 445]. Опановані докладні рекомендації ЄРТ, АТТ та інших спільнот стосовно вимірювання FeNO [87, 104, 278, 340, 366, 367]. Цей показник є добре відтворюваним і в здорових осіб, і в астматиків [87, 265, 442]. Відомо, що вміст FeNO збільшується при різних запальних захворюваннях органів дихання [445]. Зміни цього показника при бронхіальній астмі корелюють зі ступенем еозинофільного запалення повітроносних шляхів і значно зменшуються під впливом кортикостероїдної терапії [65, 266, 277, 403, 418]. Втім, навпаки, побутує думка, що при ХОЗЛ вимірювання FeNO є менш

корисним, бо його рівень при цьому захворюванні, як правило, є нормальним або дещо зниженим, за винятком випадків загострень [242, 264, 360, 374, 465]. Це, ймовірно, пов'язане зі збільшенням оксидативного стресу, що призводить до утворення пероксинітритів і нітратів. При таких процесах NO видаляється з газової фази в повітрі, що видихується, що пояснює, чому FeNO знижується в нормальних курців [66].

F. O'Reilly та співавт., 2007 у своїх дослідженнях показали, що рівень FeNO в пацієнтів із загостренням ХОЗЛ був нижчим, ніж у хворих на бронхіальну астму, але вищим, ніж у здорових добровольців [392]. Відповідно до цього, автори прийшли до висновку, що даний показник не може бути використаним у якості надійного маркера початку загострення ХОЗЛ [392]. У той же час, інші науковці отримали результати, що дозволяють припустити, що у хворих з важким ХОЗЛ значення FeNO під час загострення були суттєво більшими, ніж у період ремісії [242]. Деякі дослідники вивчали вплив сезонності на рівень FeNO у хворих на ХОЗЛ. Доведено, що цей показник підвищувався в холодну пору року, зокрема, восени. Можливо, такій результат був отриманий через збільшення числа випадків вірусних інфекцій у цей період [242]. Існує точка зору, що FeNO в стабільну фазу ХОЗЛ в курців не набагато нижче, ніж у тих, хто не курить. При тому, за даними декількох спостережень немає ніякої різниці між колишніми курцями і тими, хто ніколи не вживав сигарет [136, 264]. Певні протиріччя фігурують і в оцінці впливу лікування на показники FeNO при ХОЗЛ. Ряд дослідників довели, що на відміну від астматиків, у хворих з ХОЗЛ ІГКС ніякою мірою не впливають на значення FeNO [136]. У той же час, *Zietkowski та співавт.* отримано протилежний результат: за їхніми даними в пацієнтів з ХОЗЛ після вживання ІГКС рівень FeNO значно знижувався [540]. Тому, з огляду на досить суперечливі свідчення, що доступні на сьогоднішній день, доцільність використання FeNO як маркера загострення ХОЗЛ, а також вплив ІГКС на рівень FeNO при цьому захворюванні все ще потребує подальшого дослідження.

Ще одним перспективним потенційно легенево-специфічним показником при ХОЗЛ, за даними низки останніх наукових публікацій, є СБД [50, 170, 171, 399, 468, 474]. СБД є кальцій-залежним колагеновим глікопротеїном, який належить до сімейства карбогідрат-зв'язуючих протеїнів. Він секретується альвеолоцитами II типу та нецільарними бронхіолярними клітинами Клара [209, 317, 361]. У дуже невеликій кількості він був виявлений також в ендотелії та залозистих клітинах у шлунково-кишковому тракті та на поверхні слизових оболонок [361]. Проте найвища його концентрація знаходиться в дистальних відділах дихальних шляхів та в альвеолах [317, 361, 510, 521]. СБД може існувати у формі мономеру, тримеру, додекамеру чи мультимеру [142, 412, 494]. Мономер цього білка уявляє собою поліпептидний ланцюг, що має молекулярну масу 43 кДа. Він складається з 375 амінокислот і включає в себе 4 домени [208, 480, 494]. Завдяки своїм хімічним властивостям СБД, хоча й є одним з компонентів сурфактанту, не може оцінюватися як класична складова сурфактантної системи, оскільки є гідрофільним і важко зв'язується з фосфоліпідами на поверхні клітин. У наслідок того він не відіграє великої ролі в регулюванні поверхневого натягу на межі повітря-рідина в легенях [170, 179]. Основна функція цього білка полягає у модулюванні запалення та імунного захисту проти патогенних мікроорганізмів і алергенів [50, 477, 478]. Різні олігомерні форми СБД альтернативно впливають на активність і функції альвеолярних макрофагів [142]. Цей факт пов'язаний з тим, що мультимери і додекамери взаємодіють з одним типом рецепторів на поверхні альвеолярних макрофагів, тоді як S-нітрозиліровані тримери та мономери – з іншим [142, 225, 488]. Встановлено, що відсутність СБД призводить до значного запалення в легенях [474, 480], а саме до зростання рівня прозапальних цитокінів [354], розвитку субплеврального фіброзу [76, 322], і в результаті – до розвитку емфіземи [76, 495]. У легенях СБД (-/-) мишей спостерігалася виражена клітинна інфільтрація, переважно макрофагами, [355], а також нейтрофілами [467] і лімфоцитами [354]. В мишей з відсутністю гена СБД зменшувалася маса тіла та підвищувалася сприйнятливість до інфекцій [225,

488]. Ці зміни також супроводжувалися посиленням оксидативного стресу в дихальних шляхах і альвеолах [539]. Навпаки, миші з підвищеним рівнем СБД були краще захищені від ураження легень, що були викликані інстиляцією блеоміцину [78]. Антиоксидантні властивості СБД також зумовлені зниженням рівня утворення ліпідних радикалів [539]. Експериментальні дані вказують, що зниження вмісту СБД може відігравати суттєву роль у патогенезі ХОЗЛ через посилення оксидативного стресу, апоптозу та некрозу в легенях [225, 322, 474, 488].

Дані про роль СБД у розвитку окремої патології в людини дуже обмежені. До теперішнього часу існує вкрай невелика кількість робіт, що стосуються змін рівня СБД у хворих з різною патологією, в основі якої певну роль відіграє гостре та хронічне запалення. Так, низка авторів указує, що його вміст цього може підвищуватися у крові при деяких захворюваннях легень: легеневого альвеолярного протеїнозі, муковісцедозі, ХОЗЛ, астмі, туберкульозі, легеневого фіброзі і бактеріальній пневмонії [186, 210, 433, 468]. Оскільки головним етіологічним фактором розвитку ХОЗЛ є куріння [287, 288, 289, 293, 284, 286], обґрунтованим видається вивчення рівня СБД у зв'язку з тютюнонавантаженням. В обмеженій кількості робіт було показано, що у здорових курців, а також у курців і некурців з ХОЗЛ рівень СБД в бронхоальвеолярному лаважі знижений порівняно зі здоровими особами, що не курять [189, 214, 468]. За іншими відомостями, як не парадоксально, сироватковий рівень СБД у курців був збільшеним [189, 263]. В дослідженні *Mutti та співавт.* сироватковий рівень СБД позитивно корелював з поточним статусом куріння і кількістю пачок сигарет на рік [263]. Експерименти на мишах продемонстрували, що куріння не впливає на вироблення СБД пневмоцитами 2 типу [323]. Тому зниження вмісту СБД у бронхоальвеолярному лаважі, на думку деяких авторів, може бути пов'язане з тим, що альвеолярні макрофаги здатні поглинати і руйнувати СБД [412] та/або з тим, що через пошкодження легеневого епітелію і порушення проникності капілярів, що є характерним для процесу запалення, відбувається потрапляння СБД до

системного кровообігу, викликаючи збільшення рівня цього маркера в сироватці [412]. Втрата СБД через куріння при ураженні легень, у свою чергу, може посилювати альвеолярно-капілярну проникність, тому що зменшується кількість поверхнево-активних білкових речовин, що необхідні для цього бар'єру. У такий спосіб створюється замкнене коло [173]. Навпаки, згідно з даними *Winkler та співавт.* у молодих курців без ознак бронхообструкції рівень сироваткового СБД не відрізнявся від здорових осіб, що не курили, і тільки в літніх курців та хворих на ХОЗЛ він був значно вище, ніж у групі контролю [189]. Оскільки *Betsuyaku та співавт.* відзначають, що старіння також змінює вміст СБД [241], досі не є остаточно зрозумілим, чи впливає саме куріння на сироватковий рівень цього маркера, чи різниця між СБД у курців і тих, що не курять, котра доведена в деяких роботах, була зумовлена різним віком у групах досліджуваних. Отже, подальше вивчення впливу тютюнокуріння на рівень сироваткового СБД у здорових та хворих з легеневою патологією є дуже актуальним. Цікавим є також пошук зв'язку між значенням СБД та ФЗД. В декількох експериментах у хворих на ХОЗЛ була встановлена достовірна зворотна залежність між $ОФВ_1$ та рівнем сироваткового СБД [17, 50]. Однак в опублікованих у 2009 р. даних дослідження ECLIPSE не було знайдено зв'язку між рівнем сироваткового СБД та тяжкістю бронхіальної обструкції при ХОЗЛ [468]. В статті *Tsacova та співавт.* була виведена зворотна кореляція лише між співвідношенням рівнів СБД у сироватці та бронхо-альвеолярному лаважі і значенням $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ [331]. Однак досі не є остаточно зрозумілим чи впливає ХОЗЛ сам по собі на змінення експресії СБД в легенях та крові. Також поодинокі дані існують стосовно впливу глюкокортикостероїдів на його рівень при ХОЗЛ [163, 468]. Дотепер не є встановленим остаточно, чи може збільшення вмісту СБД у крові в пацієнтів з ХОЗЛ розглядатися як діагностичний біомаркер важкості ураження легеневої тканини та чи може цей показник використовуватися для прогнозування перебігу ХОЗЛ. СБД відіграє важливу захисну роль при інфекційному ураженні респіраторної системи. Він впливає на механізми взаємодії макрофагів з

патогенами. Завдяки здатності зв'язуватися з ліпополісахаридами, що присутні на поверхні Грам-негативних бактерій, СБД сприяє їх аглютинації та стимулює хемотаксис нейтрофілів, макрофагів та еозинофілів до місця інвазії патогена [354, 467, 488]. СБД може також зв'язуватися й з Грам-позитивними бактеріями та з мікобактеріями [298, 341], вірусами [364], грибами [474]. СБД розпізнає та зв'язує патогенні мікроорганізми [181]. Він виступає маркером патогенних мікроорганізмів, тобто підвищує загальну ефективність фагоцитозу [208, 361]. Отже, хронічне зниження вмісту СБД призводить до збільшення сприйнятливості організму до інфекцій [142, 209, 467, 494]. Втім зустрілося лише одне повідомлення щодо змін рівня сироваткового СБД при гострій інфекції дихальних шляхів, а саме при пневмонії, у людей [493]. Молекули СБД у діапазоні, що виявляється, потрапляють з легень до великого кола кровообігу, але їх вплив на решту органів, крім респіраторного апарату, є менш дослідженим. Оскільки в патогенезі великої кількості хронічних захворювань вагомий внесок належить системному запаленню, цікавими є дані про рівень СБД у крові при цих патологічних станах. Існують лише поодинокі повідомлення про зниження СБД у хворих на ревматоїдний артрит [178] та його підвищення при дерматоміозиті/поліміозиті та системному склерозі [172, 178]. Але у два останніх дослідження були включені лише пацієнти з легенеvim фіброзом як ускладненням основного захворювання. Щодо впливу СБД на розвиток та прогресування ІХС у людей, нам зустрілася лише одна робота, в якій було встановлено, що, незважаючи на більш низький, порівняно зі здоровими, рівень сироваткового СБД у цих хворих, підвищення СБД в них може бути предиктором кардіоваскулярної захворюваності та смертності [171]. Отже, проведений дає підстави розглядати СБД як найбільш специфічний маркер ураження легень. Проте така гіпотеза потребує подальших досліджень для підтвердження. Обґрунтованим та вельми перспективним також здається вивчення прогностичної значущості рівню СБД для перебігу ХОЗЛ.

Таким чином, узагальнюючи дані з різних наукових джерел, ХОЗЛ варто розглядати як складну гетерогенну хворобу, у перебігу якої найважливішою

подією є загострення. Серед можливих предикторів виникнення загострень (особливо таких, що потребують лікування у стаціонарі), необхідно відокремити клінічні ознаки (наприклад, задишку), антропометричні характеристики (зокрема відхилення від норми у ІМТ), анамнестичні дані (у першу чергу, історію попередніх загострень), зміни у функціональних характеристиках респіраторного апарату (спірографічні показники, газовий склад крові, тощо), системні прояви та коморбідні стани, а також низку соціо-економічних показників. Враховуючи погляд на ХОЗЛ як на комплексну патологію, з токи зору прогнозування перебігу захворювання важливим виглядає ретельне вивчення не тільки даних анамнезу, ознак ураження бронхолегеневого апарату а й дослідження змін в усьому організмі хворого, включаючи оцінку функціонального стану інших органів та систем, ідентифікацію коморбідних станів, а також визначення рівня маркерів місцевого запалення та СЗР. Такий підхід є важливим для успішного менеджменту ХОЗЛ шляхом індивідуалізації діагностично-лікувальної програми для кожного хворого. Однакової важливості набуває як моніторинг стабільних амбулаторних пацієнтів, так і визначення прогностично значущих індикаторів для хворих, чия хвороба знаходиться у фазі загострення, особливо в тих, хто потрапив через погіршення стану до стаціонару.

Сучасні дослідження ефективності терапевтичних втручань при ХОЗЛ були спрямовані більшою мірою на покращення ФЗД. Втім, існуючі лікувальні програми, не забезпечують припинення прогресування бронхіальної обструкції. Вплив препаратів, що застосовуються для лікування ХОЗЛ на інші маркери ураження легеневого апарату, системні прояви захворювання та на перебіг супутніх станів доки не є достатньо оціненим, тому представляє великий інтерес для подальшого вивчення. Дані таких досліджень можуть стати підґрунтям для більш успішної тактики ведення хворих на ХОЗЛ та її індивідуалізації.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Дизайн роботи та загальна характеристика популяції дослідження

Дисертаційне дослідження було виконане упродовж 2007–2015 рр. і проходило у декілька етапів (рис. 2.1.1).

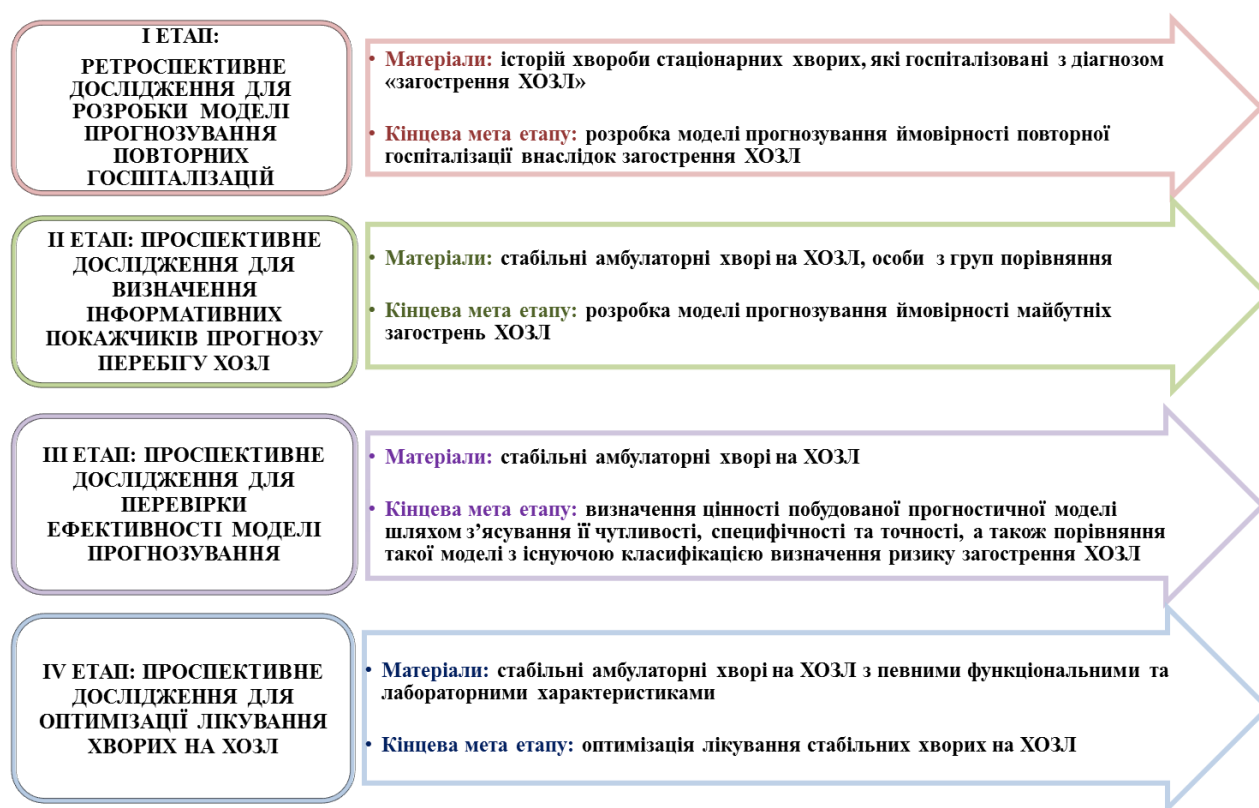


Рис. 2.1.1 Дизайн дослідження

На першому етапі роботи проведений ретроспективний аналіз медичних карток стаціонарних хворих, які були госпіталізовані внаслідок загострення ХОЗЛ, для визначення інформативних клініко-анамнестичних і лабораторно-інструментальних предикторів повторної госпіталізації, а також для встановлення показників, що збільшують тривалість перебування в стаціонарі

через загострення ХОЗЛ. На підставі отриманих даних планувалася розробка моделі прогнозування ймовірності повторної госпіталізації через загострення захворювання.

На другому етапі здійснено комплексне проспективне дослідження амбулаторних хворих на ХОЗЛ та груп порівняння для пошуку можливих інформативних клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних предикторів загострення та встановлення значущості таких показників для прогнозу перебігу захворювання. За результатами дослідження запропонована модель прогнозування ймовірності виникнення загострення в стабільних пацієнтів із ХОЗЛ.

На третьому етапі під час проспективного дослідження здійснено перевірку ефективності використання моделі прогнозування перебігу ХОЗЛ, яка була розроблена, шляхом з'ясування її чутливості, специфічності та точності, а також порівняння такої моделі з існуючою класифікацією визначення ризику загострення ХОЗЛ.

В амбулаторних хворих на ХОЗЛ з певними особливостями функціональних та лабораторних характеристик за даними проспективного дослідження також була визначена тактика оптимізації лікування стабільних хворих на ХОЗЛ.

Відповідно до дизайну дисертації на першому її етапі аналізу підлягали всі медичні карти стаціонарних хворих, які були госпіталізовані з діагнозом «загострення ХОЗЛ» у терапевтичне відділення з пульмонологічними ліжками комунального закладу «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради» впродовж трьох років. Критерієм виключення із аналізу була наявність клініко-рентгенологічних ознак легеневої інфільтрації, ателектазу легень або ексудату в плевральній порожнині та госпіталізація лише за соціальними показаннями.

На наступному етапі у проспективне спостереження були включені амбулаторні пацієнти з підтвердженим діагнозом «ХОЗЛ», які проходили планове обстеження в регіональному діагностичному центрі «Спіро» при

Комунальному закладі «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради» з 2007 до 2015 р., а також особи груп порівняння.

Загальними критеріями включення в дослідження були:

- підписана інформована згода на участь у дослідженні;
- чоловіки та жінки віком понад 18 років;
- наявність медичної картки амбулаторного хворого;
- діагноз ХОЗЛ (з урахуванням стадії GOLD [290]), що підтверджений відповідно до критеріїв, що викладені у Наказі № 128 МОЗ України від 19.03.2007 р. [30] (з листопаду 2013 р. – відповідно до Наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р.) [36] згідно з даними постбронходилятаційного спірометричного обстеження за умови відповідності тестів міжнародним стандартам якості та рекомендаціями вітчизняних вчених [10, 466].

Загальними критеріями виключення хворих із дослідження були:

- відмова від участі в дослідженні;
- нездатність виконувати тести функціональної діагностики відповідно до міжнародних та вітчизняних стандартів;
- наявність будь-якого стану, що потребував невідкладної допомоги на момент включення в дослідження;
- зловживання алкоголем та/або наркотичними речовинами.

Такі досить лояльні критерії участі в дослідженні, а саме: широкий віковий діапазон з малим нижнім та без обмеження верхнього порогу; включення осіб як чоловічої, так і жіночої статі; відсутність обмежень стосовно куріння, наявності супутньої патології та лікарських засобів, що вживалися, дозволили виділити вибірку пацієнтів, що була максимально наближена до популяції хворих на ХОЗЛ у «реальному житті».

Для виконання окремих задач дисертаційної роботи в деяких її розділах поряд з хворими на ХОЗЛ обстежувалися також здорові особи та хворі з патологією серцево-судинної системи, які склали відповідні групи

порівняння. З метою оптимізації тактики лікування стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ також були сформовані групи хворих з певними особливостями функціональних та лабораторних характеристик, які підлягали тривалому проспективному спостереженню. Кількісні характеристики основних груп дослідження та груп порівняння на різних етапах виконання роботи подано в табл. 2.1.1.

Таблиця 2.1.1

Кількісні характеристики основних груп дослідження та груп порівняння на різних етапах виконання роботи

Етап	Характеристика груп та підгруп	Кількість
I	Усього історій стаціонарних хворих, які були госпіталізовані протягом трьох років з діагнозом «загострення ХОЗЛ»	536
II	Амбулаторних хворих на ХОЗЛ у фазі ремісії, які пройшли комплексне клінічне обстеження	112
	Осіб, у яких додатково визначався рівень ААТ у венозній крові, у тому числі	65
	• амбулаторних хворих на ХОЗЛ у ремісії	45
	• здорових осіб	20
	Осіб, у яких додатково вимірювався FeNO, у тому числі	136
	• амбулаторних хворих на ХОЗЛ у ремісії	68
	• амбулаторних хворих на ХОЗЛ із загостренням	23
• здорових осіб	21	
• пацієнтів з патологією серцево-судинної системи	24	
Осіб, у яких додатково визначався рівень СБД у венозній крові, у тому числі	80	
• амбулаторних хворих на ХОЗЛ у ремісії	44	
• здорових осіб	26	
• хворих на ІХС	10	
III	Амбулаторних хворих на ХОЗЛ у фазі ремісії, які пройшли комплексне клінічне обстеження	38
IV	Амбулаторні хворі на ХОЗЛ з ознаками втоми ДМ	24
	Стабільні ІГКС-наївні амбулаторні хворі на ХОЗЛ	18

Детальні характеристики кожної з груп та підгруп дослідження, а також специфічні критерії включення та виключення в/з дослідження на різних його етапах представлені у відповідних розділах цієї роботи.

2.2 Методи досліджень

Повний опис методології та послідовності проведення ретроспективного аналізу історій хвороб стаціонарних хворих, які були госпіталізовані протягом трьох років з діагнозом «загострення ХОЗЛ» у терапевтичне відділення з пульмонологічними ліжками Комунального закладу «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради» подано в розділі 3 цієї роботи.

У всіх хворих, що на другому етапі були включені до проспективного дослідження, реєструвалися антропометричні дані: стать, вік, зріст за допомогою зростоміру РП-2000, маса за допомогою ваг для статичного зважування та приладу OMRON HBF-510 (OMRON, США). ІМТ розраховувався за формулою 2.2.1 [411].

$$IMT = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2) \quad (2.2.1)$$

При оцінці ІМТ використовувалися рекомендації ВООЗ, згідно з якими хворими зі зниженою масою вважалися ті, які мали $IMT < 18,5 \text{ кг/м}^2$; з нормальною – при $18,5 \leq IMT < 25,0 \text{ кг/м}^2$; надмірною вважалася маса при $IMT \geq 25,0 \text{ кг/м}^2$; про ожиріння йшлося при $IMT \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ [411].

Для більш детальної характеристики нутритивного статусу хворих також вимірювалися додаткові показники за допомогою OMRON HBF-510 (OMRON, США) з використанням методу біоелектричного опору. Аналізувалися показники % ЖТ, інтерпретація результатів оцінки яких

проводилася порівняно з референтними значеннями, що подано в табл. 2.2.1 [306, 411].

Таблиця 2.2.1

Інтерпретація результатів вимірювання % ЖТ

Стать	Вік	Низький % ЖТ	Нормальний % ЖТ	Високий % ЖТ	Дуже високий % ЖТ
Жіноча	20-39	< 21,0	21,0-32,9	33,0-38,9	≥ 39,0
	40-59	< 23,0	23,0-33,9	34,0-39,9	≥ 40,0
	60-79	< 24,0	24,0-35,9	36,0-41,9	≥ 42,0
Чоловіча	20-39	< 8,0	8,0-19,9	20,0-24,9	≥ 25,0
	40-59	< 11,0	11,0-21,9	22,0-27,9	≥ 28,0
	60-79	< 13,0	13,0-24,9	25,0-29,9	≥ 30,0

Під час дослідження хворим також визначався % МТ. Тракткування цього показника здійснювалося відповідно до референтних значень, що наведені в табл. 2.2.2 [393].

Таблиця 2.2.2

Інтерпретація результатів вимірювання % МТ

Стать	Вік	Низький % МТ	Нормальний % МТ	Високий % МТ	Дуже високий % МТ
Жіноча	20-39	< 24,3	24,3-30,3	30,4-35,3	≥ 35,4
	40-59	< 24,1	24,1-30,1	30,2-35,1	≥ 35,2
	60-79	< 23,9	23,9-29,9	30,0-34,9	≥ 35,0
Чоловіча	20-39	< 33,3	33,3-39,3	20,0-24,9	≥ 44,1
	40-59	< 33,1	33,1-39,1	22,0-27,9	≥ 43,9
	60-79	< 32,9	32,9-38,9	25,0-29,9	≥ 43,7

У всіх досліджуваних розраховувалася ТВЖ. На підставі цього показника, розраховувався ІМТВЖ за формулою 2.2.2 [411].

$$ІМТВЖ = \text{маса ТВЖ (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2) \quad (2.2.2)$$

При оцінці ІМТВЖ не існує загально прийнятих нормальних значень. У дисертаційній роботі використовувалися референтні значення, що рекомендовані *Ursula G Kyle та співавт.* згідно з якими нормальними вважалися 16,7-19,8 кг/м² для чоловіків та 14,6-16,8 кг/м² для жінок з нормальним ІМТ [127].

У досліджуваних ретельно вивчався медичний анамнез, а саме: тривалість захворювання з моменту вперше задокументованого діагнозу; відношення до куріння та його тривалість за даними опитування з обов'язковим визначенням індексу «п/р», що розраховувався за формулою 2.2.3 [168]:

$$\langle \text{п/р} \rangle = \frac{\text{кількість сигарет, що викурюються за день} * \text{стаж куріння (роки)}}{20} \quad (2.2.3)$$

Для кожного з включених у дослідження хворих аналізувалася кількість загострень та госпіталізацій через загострення ХОЗЛ протягом минулого року за даними опитування та медичної документації, що була надана.

Наявність задокументованої супутньої патології встановлювалася за результатами опитування та аналізу медичних карток амбулаторних хворих (при цьому враховувалися тільки такі діагнози, що були верификовані і зафіксовані в амбулаторних картках пацієнтів на підставі клініко-анамнестичних характеристик та даних лабораторно-інструментальних проб відповідно до критеріїв, що викладені в існуючих сучасних протоколах надання медичної допомоги в нашій країні [31, 32, 33, 34, 35].

Оскільки в жодній з медичних карток були відсутні дані стосовно психологічного стану хворих, був здійснений скринінг психологічних порушень шляхом тестування за спеціальними опитувальниками.

Для виявлення та кількісної оцінки депресивних станів у хворих, що були обстежені, використовувався тест визначення рівня депресії, розроблений *V. Zung* у 1965 р. та адаптований *Т. І. Балашовою* [5, 541]. Тест складається з 20 питань, відповіді на які оцінюються в балах. Нормативні показники шкали у здорових осіб складають менше 50 балів, 50-59 балів характеризують наявність мінімальної легкої депресії, 60-69 балів – наявність помірної депресії, 70 балів і вище свідчать про тяжку депресію [5]. Ще одним інструментом виявлення депресивного розладу та оцінки його виразності було анкетування за шкалою депресії Бека, що включає 21 категорію симптомів та скарг. Залежно від ступеня вираженості симптому, кожному пункту відповіді привласнені значення від 0 (симптом відсутній або виражений мінімально) до 3 (максимальна вираженість симптому). При інтерпретації даних враховується сумарний бал за всіма категоріями, що дорівнює від нуля до 63. Інтерпретація результатів проводилася відповідно до таких градацій:

0-9 – відсутність депресивних симптомів;

10-18 – помірна депресія;

19-29 – виражена депресія (середньої тяжкості);

30-63 – важка депресія [18, 85].

Враховуючи специфічність оцінки психічних розладів та схожість деяких симптомів депресії з ознаками ДН, у цьому дослідженні вважалося, що в пацієнта існує депресія лише у випадках, коли результати тестування за обома шкалами співпадали.

Також для оцінки психологічного стану хворих на ХОЗЛ були використані шкали самооцінки СТ та ОТ, запропоновані *Ch. D. Spilberger* (1972 р.) у інтерпретації *Ю. Л. Ханіна* [51]. Під ОТ розуміється базова риса особистості, що формується і закріплюється в ранньому дитинстві і виявляється в типовій, ситуаційно стійкій реакції людини, що з'являється в стані

підвищеного занепокоєння. СТ – це зовні схожа поведінка людини, що не пов'язана з наявністю ОТ і простежується в людей у певних (але не в усіх) ситуаціях. Шкали СТ та ОТ містять по 20 питань. Оцінка відповідей проводиться за бальною системою. Встановлено орієнтовні нормативи інтерпретації результатів: низький рівень – 20-30 балів, середній – 31-45 балів, високий рівень – 46 балів і вище [51]. Усі види тестів оцінки психологічного стану використовувалися у якості самоопитувальників. Відповідно до мети дослідження тестування на наявність психологічних розладів мало виключно скринінговий характер. У разі виявлення значущої патології планувалося надсилання хворого до фахівця-психіатра для уточнення діагнозу.

Під час загальноклінічного дослідження в усіх пацієнтів оцінювалися скарги: кашель (є чи ні), виділення мокротиння (є чи ні) а також задишка. Остання вимірювалася за шкалою Британської медичної ради (Medical Research Council (MRC)) [518], а для пацієнтів, що були включені в дослідження після 2011 р., – за mMRC згідно з новою версією GOLD [286]. Оскільки, на нашу думку, mMRC точніше і детальніше відбиває градацію задишки, при подальшому аналізі всі отримані результати були скореговані відповідно до балів шкали mMRC. Обидва варіанти шкали містять п'ять тверджень, які описують майже весь спектр тяжкості задишки: від мінімальної, до такої, що призводить майже до повної втрати працездатності. Всі питання відносяться до повсякденної діяльності і, як правило, легко розуміються хворими. Оцінка за MRC (mMRC) проводилася особисто пацієнтами, до виконання всіх медичних процедур. Зазвичай відповідь була отримана протягом декількох секунд. Відповідність балів за шкалами MRC та mMRC кожної з п'яти градацій подано в табл. 2.2.3 [36, 518].

Проводився фізикальний огляд хворих (оцінка наявності ціанозу, ознак емфіземи, участі додаткової мускулатури в диханні, дані аускультативні). Були оцінені також дані загальноклінічних лабораторних обстежень. При оцінці загального аналізу крові анемією вважалося значення гемоглобіну нижче за

120 г/л для жінок та 130 г/л для чоловіків; поліцитемією – значення вище за 160 та 170 г/л відповідно [98].

Таблиця 2.2.3

Відповідність балів за шкалами MRC та mMRC градаціям задишки

MRC, бали	mMRC, бали	Градації задишки
1	0	Задишка виникає лише при дуже інтенсивному навантаженні.
2	1	Задишка при швидкому підйомі на поверх або при ходьбі вгору.
3	2	Задишка примушує мене ходити повільніше, ніж люди мого віку або з'являється необхідність зупинки при ходьбі у своєму темпі на рівній місцевості.
4	3	Задишка примушує робити зупинки при ходьбі на відстань близько 100 м або через декілька хвилин ходьби на рівній місцевості.
5	4	Задишка робить неможливим вихід за межі свого будинку або з'являється при одяганні і роздяганні.

Вивчалися дані електрокардіографії (ЕКГ) і рентгенографії органів грудної клітки, що були отримані протягом не більш, ніж одного місяця перед включенням у дослідження. За необхідності та наявності оцінювалися дані бронхологічного та ехокардіографічного дослідження.

Найважливішим критерієм визначення ступеня тяжкості бронхіальної обструкції при ХОЗЛ є оцінка показників ФЗД [22, 53]. Усім хворим проводилося дослідження за методом комп'ютерної спірометрії з вимірюванням петлі «потік/об'єм» за допомогою спірографу MasterLab (Viasis, Німеччина). Обстеження виконувалося натщесерце в ранковий час, після 30-хвилинного відпочинку, мінімум через шість годин після прийому

бронхолітиків короткої та через 24 години після прийому бронхолітиків тривалої дії, а також щонайменше через 30 хвилин після куріння. Дані, що отримані, оцінювали враховуючи атмосферний тиск, відносну вологість повітря та температуру навколишнього середовища. Усі показники обчислювалися у абсолютних величинах та відсотках від належних значень, що розраховувалися за формулами *Knudson (1983 p.)* [154]. Кожному пацієнту проводилася оцінка показників ФЗД до та через 15-30 хвилин після проби з β_2 -агонистом короткої дії сальбутамолом (4 інгаляції по 100 мкг). Аналізувався рівень ОФВ₁, ФЖЄЛ, об'єм форсованого видиху за шість секунд (ОФВ₆), та співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ, пікова швидкість видиху (ПШВ), форсована швидкість видиху при 25 % ФЖЄЛ (ФШВ₂₅), форсована швидкість видиху при 50 % ФЖЄЛ (ФШВ₅₀) та форсована швидкість видиху при 75 % ФЖЄЛ (ФШВ₇₅). Бронхіальну обструкцію вважали зворотною, якщо збільшення ОФВ₁ у постбронходилятаційному тесті становив $\geq 12\%$ та $\geq 0,2$ л порівняно з пребронходилятаційною спірограмою. При оцінці ФЗД враховувалися тільки такі дані тестів, що відповідали міжнародним стандартам якості та рекомендаціям вітчизняних вчених [10, 466].

Функціональний стан ДМ вивчався за допомогою приставки MasterLab (Viasis, Німеччина) для проведення оклюзійної пневмотонометрії з аналізом максимального статичного тиску на вдиху (PI max) і на видиху (PE max). Дана методика є простим та зручним способом оцінки сили ДМ. Вона заснована на принципі вимірювання тиску у ротовій порожнині під час оклюзії дихальних шляхів. Максимальне розрідження, що виникає в замкненому дихальному контурі під час вдиху, відбиває зусилля, які розвивають м'язи вдиху при наявності у легенях лише залишкового об'єму повітря. Аналогічним чином оцінюється функціональний стан м'язів видиху при наповненні легень в обсязі їх загальної ємності [105]. Належна максимальна сила респіраторних м'язів визначалася за ізометричних умов та для їх оптимальної довжини. Відносини між тиском у грудній клітині і ротовій порожнині та натяжінням і силою м'язів є комплексними. Остання величина є розрахованою, а не безпосередньо

вимірюваною. Тим не менш доведено, що незважаючи на низку умовних припущень, результати пневмотонометрії в цілому адекватно відбивають силу респіраторних м'язів (у першу чергу – діафрагми) і мають використовуватися у клінічній та науковій практиці. Крім того, при втомлюваності ДМ PI_{max} та PE_{max} є більш інформативними показниками респіраторних розладів, ніж ЖЄЛ [105]. Сила респіраторних м'язів залежить від антропометричних характеристик пацієнтів [105, 116, 436]. У інтерпретації PI_{max} та PE_{max} користувалися належними величинами за *Black* та *Hyatt* [116]. Умови проведення тестів оцінки ступеня втомлюваності ДМ були аналогічні таким при проведенні спірографічного дослідження та відповідали міжнародним стандартам [105].

Оскільки порушення вентиляційної та перфузійної здатності легень, що зустрічається при ХОЗЛ, може ускладнюватися розвитком ДН, доцільною вважалася оцінка газового складу крові. Хоча при обструкції повітроносних шляхів перш за все виникають зміни у концентрації вуглекислого газу, точне визначення його вмісту в артеріальній крові потребує взяття зразку крові з центральної артерії. Проте згідно з дизайном дисертаційної роботи, групу досліджуваних для проспективного спостереження склали амбулаторні пацієнти, тому проведення такої інвазивної маніпуляції в умовах поліклініки навряд чи було б доцільним. Отже, для оцінки наявності та ступеня ДН була використана неінвазивна методика оцінки насиченості крові киснем, а саме пульсоксиметрія. Оскільки переважна більшість молекул кисню циркулює в організмі у складі оксигемоглобіну, а датчик пульсоксиметра здатний відокремлювати відновлений гемоглобін та оксигемоглобін, поглинання світлових хвиль з різною довжиною дозволяє приладу визначити в крові вміст саме оксигемоглобіну. Тобто принцип методу заснований на тому, що кількість світла, що поглинається розчином, є пов'язаною з концентрацією цього розчину [40]. Принциповим є те, що при пульсоксиметрії вміст оксигемоглобіну оцінюється саме в артеріальній крові, оскільки в нормі тільки артеріальні судини змінюють свій діаметр у наслідок синхронних коливань тиску крові

через скорочення серця. Світловий потік, що проходить саме через артерії, постійно пульсує на відміну від світла, що проходить через вени. Вміст оксигемоглобіну в артеріальній крові, що зафіксований при пульсоксиметрії, позначається як SpO_2 , виражається у відсотках та розраховується за формулою 2.2.4:

$$SpO_2 = \text{вміст оксигемоглобіну} / \text{вміст загального гемоглобіну} * 100 \% \quad (2.2.4)$$

Метод пульсоксиметрії є досить точним, якщо SpO_2 знаходиться в діапазоні від 70 % до 100 % [134 PM]. Для встановлення наявності та ступеня ДН використовувалися такі референтні значення [40]:

- норма – $SpO_2 \geq 95 \%$;
- I ступінь – $94 \% \geq SpO_2 \geq 90 \%$;
- II ступінь – $89 \% \geq SpO_2 \geq 75 \%$;
- III ступінь – $SpO_2 < 75 \%$.

У дисертаційній роботі дослідження SpO_2 проводилися усім хворим на ХОЗЛ сидячи, після 30-хвилинного відпочинку за допомогою пульсоксиметру «Bitmos Sat 816 MasimoSET» (США).

Для визначення толерантності до фізичних навантажень використовувався 6MWT. За даними метааналізу 17 досліджень він є безпечним, чутливим, надійним та достовірним методом оцінки функціональних фізичних можливостей хворих на ХОЗЛ [89]. Враховуючи факт, що згідно з рекомендаціями ЄРТ/АТТ [103], результати 6MWT є дуже чутливими до методології та місця проведення, а також можуть залежати від особливостей відповідального за процедуру персоналу, тестування всіх хворих (у тому числі і повторно) проводилося в одному й тому ж приміщенні (прямий коридор з твердою поверхнею довжиною 25 м), при кімнатній температурі, після ретельного фізикального огляду та інструктажу, особисто здобувачем. Усім хворим рекомендувалося прийти в зручних для ходьби одязі та взутті. Тест проводився до 11 години ранку після принаймні двогодинного відпочинку

від тяжких фізичних навантажень та/або 15-хвилинного відпочинку від рутинної фізичної активності; після прийому звичайних для хворого ліків. Процедура 6MWT відбувалася відповідно до стандартного протоколу, що наведений у рекомендаціях ЄРТ/АТТ [103]. Результат тесту оцінювався за дистанцією, що була пройдена протягом шести хвилин у самостійно заданому пацієнтом темпі (6MWD). Пройдена відстань вимірювалася у метрах. Мінімальним клінічно значущим зміненням у 6MWD вважалася різниця у 30 м [88, 103].

Для оцінки виразності СЗР у всіх хворих вимірювалася концентрація універсального та достатньо чутливого маркера – СРБ в сироватці крові за допомогою латекс-турбодіметричного методу на аналізаторі Cobas 6000 за допомогою тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія). Зразки венозної крові отримувалися у хворих натщесерце в ранкові години до прийому будь-яких лікарських засобів. Нормальними вважалися значення до 5,00 мг/л.

Загальний аналіз крові проводився для визначення наявності супутньої патології та для виявлення можливих ознак та виду СЗР. Венозна кров натщесерце в ранкові години до прийому будь-яких лікарських засобів збиралася у вакутайнер з антикоагулянтом та аналізувалася за допомогою поточної цитофлуорометрії на апараті SysmeXT-2000K з використанням тест-систем Sysme (Японія). Референтні значення кількості еритроцитів – 4,0-5,0 *10¹² клітин/л (чоловіки) та 3,7-4,7 *10¹² клітин/л (жінки); гемоглобіну – 130-160 г/л (чоловіки), 120-140 г/л (жінки); лейкоцити – 4,0–9,0 *10⁹ клітин/л; тромбоцити – 180-360 *10⁹/л. лейкоцитарна формула вважалася нормальною при частці нейтрофілів 47-72 %, еозинофілів – 0,5-5,0 %, базофілів – 0-1,0 %, лімфоцитів – 19-37 %, моноцитів – 3-10 %. Тип запалення визначався при перевищенні відсоткового та абсолютного значення будь-якого з показників лейкоцитарної формули.

Клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження хворих на ХОЗЛ проводилося під час включення в дослідження, а деякі показники, відповідно до дизайну окремих розділів, – у динаміці через один рік.

Не менш важливим здалося вивчення вагомості локального ураження органів дихання на прогноз перебігу при ХОЗЛ. Для цього в амбулаторних хворих були вивчені окремі маркери місцевих патологічних змін у респіраторному тракті. Одним з найголовніших показників, що характеризують баланс у протеазно-антипротеазній системі в організмі, є ААТ – інгібітор протеази в плазмі крові [491]. З метою визначення впливу цього ферменту на прогноз перебігу при ХОЗЛ у групи стабільних амбулаторних хворих був вивчений його рівень у системному кровотоці. Рівень ААТ вимірювався в сироватці крові за допомогою методу кінетичної імунотурбідиметрії з використанням аналізатору Cobas 6000 (с 501 модуль) і тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія). Імунотурбідиметрія – це кількісне вимірювання концентрації специфічних білків за зміною каламутності розчину при реакції антиген-антитіло. Цей метод характеризується високою чутливістю за рахунок простоти і швидкості проведення аналізів і легкої адаптацією до більшості напівавтоматичних і автоматичних біохімічних аналізаторів. Для імунотурбідиметрії необхідна побудова калібрувального графіка з використанням декількох концентрацій калібратора, оскільки калібрований графік має нелінійний характер. Перевагою імунотурбідиметрії є можливість проведення рідкісних тестів на класичних високопродуктивних біохімічних аналізаторах з використанням однієї пробірки [177]. Для дослідження ААТ отримувалася венозна кров вранці натщесерце, до прийому будь-яких ліків. За даними різних авторів нормальні значення коливаються в діапазоні від 90-200 до 150-350 мг/дл [39, 491]. Для встановлення більш точної прогностичної значущості рівня сироваткового ААТ для перебігу ХОЗЛ, цей показник також був виміряним у здорових осіб, які склали групу порівняння. Критерії відбору індивідів для етапу дослідження, який був пов'язаний з вимірюванням та оцінкою рівня ААТ у сироватці крові, а також перелік додаткових досліджень, що використовувалися, детально наведені у розділі 5.1 дисертаційної роботи.

Для оцінки виразності запалення в дихальних шляхах у хворих на ХОЗЛ та пацієнтів контрольних груп використовували вимірювання FeNO. Цей метод дослідження є досить інформативним, причому неінвазивним, простим у використанні та комфортним для пацієнта [104, 340]. Він дозволяє отримувати результат швидко – лише протягом декількох хвилин, що є дуже корисним для якомога скорішого визначення тактики ведення хворого. У дисертаційній роботі вміст FeNO визначали за допомогою апарату Niox Mino (Aerocrine, Швеція), який здатний зареєструвати концентрацію оксиду азоту в межах від 5 до 300 ppb (part per billion – молекул NO на один мільярд молекул води) при швидкості потоку видихуваного повітря у 50 мл/с та часі видиху, що дорівнює 10 секундам [386]. Такі параметри обладнання роблять можливим його використання не тільки в здорових осіб, але й у хворих з тяжкою обструкцією дихальних шляхів, навіть під час загострення захворювання. Апарат є портативним, що спрощує його застосування при збереженні якості та надійності результатів як на стаціонарних приладах [339, 366, 369]. Принцип роботи пристрою заснований на аналізі вмісту NO у порції видихуваного повітря за допомогою електрохімічного датчика. Наявність оригінального сенсору надає можливість не калібрувати апарат, що також скорочує час обстеження [386]. Для підвищення точності результатів, що отримувалися, кожному досліджуваному, згідно з сучасними рекомендаціями [95, 104], проводилося принаймні дві спроби вимірювання. Відтворюваними вважалися результати, що відрізнялися не більш, ніж на 3 ppb при $\text{FeNO} < 30$ ppb, або не більше, ніж на 10 % при $\text{FeNO} \geq 30$ ppb. Дослідження проводилися з 8 до 10 ранку, натщесерце, до прийому рідини та будь-яких лікарських препаратів, сидячи, після 30-хвилинного відпочинку, перед виконанням спірометрії, у курців – принаймні через три години після викурювання сигарети. Нормальні значення FeNO знаходяться, у середньому, у діапазоні від 5 до 41 ppb [104, 435]. Для встановлення більш точної прогностичної значущості рівня FeNO для перебігу ХОЗЛ, цей показник також був зіставлений з результатами вимірювання у здорових осіб, які склали групи порівняння.

У якості можливого специфічного маркера ураження дихальної системи у хворих на ХОЗЛ та у групах контролю вивчався рівень СБД у плазмі крові. Для цього цільна венозна кров збиралася до вакуутайнерів з етилендіаминтетрауксусною кислотою після 20-хвилинного відпочинку, натщесерце і до ранкового прийому будь-яких лікарських засобів. Протягом не більш, ніж 20 хвилин після забору крові, плазма відокремлювалася центрифугуванням (1500*g впродовж 15 хвилин) з послідовним переносенням до інших пробірок та заморожуванням до -20 °С. Плазмовий рівень СБД визначався за допомогою імуно-ферментного аналізу з використанням реактивів «Hycult Biotech» (Нідерланди) відповідно до протоколу виробника [307]. Мінімальна концентрація, що могла бути ідентифікована при такому аналізі, дорівнювала 6,3 нг/мл. Чутливість обраної методики є дуже високою – за її допомогою реєструються відмінності між зразками в 0,01 нг/мл. Згідно з інформацією в лабораторному посібнику [307] рівень СБД у плазмі людей може варіюватися в дуже широкому діапазоні – від 200 нг/мл до 5200 нг/мл [307]. Однак, через невелику кількість досліджень цього показника [209, 307, 331, 433], не існує єдиної точки зору на те, які значення вважаються нормальними. Оскільки виробник рекомендує кожній лабораторії встановлювати власні референтні (нормальні і патологічні) значення для плазмового СБД, у дисертаційній роботі, окрім хворих на ХОЗЛ, цей показник вимірювався також у групах порівняння.

У 2011 р., коли дослідження вже тривало, вийшла нова редакція GOLD [286], у якій був запропонований розподіл пацієнтів за категоріями, враховуючи не тільки рівень бронхіальної обструкції, але й виразність симптомів та кількість загострень ХОЗЛ протягом минулого року. Такий же підхід був застосований і в Наказі № 555 МОЗ України від 27 червня 2013 р. [36], який нині регламентує надання медичної допомоги хворим на ХОЗЛ у нашій країні. Оскільки згідно з протоколом дослідження всім хворим за шкалою MRC (mMRC) оцінювалася задишка, а визначення кількості загострень протягом року було однією з кінцевих точок дослідження, вважалось

доцільним під час обробки отриманих даних ретроспективно розподілити хворих за групами (A, B, C, D), та використовувати таку класифікацію в подальшому.

Отримані результати були оброблені із застосуванням описової та аналітичної статистики за допомогою програми «STATISTICA 6.1» (StatSoft Inc., USA, серійний № AGAR909 E415822FA) та «Microsoft Excel 2003» (№ 74017-641-9475201-57075) [15, 38] Для всіх показників підраховувалася кількість спостережень (n). Для кількісних ознак визначалися середні величини (M) та середньоквадратичні відхилення ($\pm SD$) за умови нормального розподілу або медіани (Me) та верхні і нижні квартилі ([25 %-75 %]) за умови ненормального або нормального розподілу даних. Нормальність розподілення кількісних ознак перевірялася за методом наглядної оцінки відповідних гістограм з подальшим використанням критерію Ліллієфорса. Розподілення вважалося нормальним, при $p > 0,05$. Для аналізу нормально розподілених значень використовувалися параметричні, а для ненормально розподілених – непараметричні методи статистики. Для порівняння показників двох незалежних груп використовувався t -тест Ст'юдента за умов нормального розподілу або тест Манна-Уїтні за умов нормального чи ненормального розподілу даних. Для виявлення відзнак між показниками декількох незалежних груп використовувався тест Краскела-Уоліса з подальшим попарним порівнянням груп за допомогою тесту Мана-Уїтні. Відмінності між зв'язаними групами оцінювалися за критеріями Ст'юдента (при нормальному розподілі) або Вілкоксона (при ненормальному розподілі).

Якісні ознаки були представленими у вигляді абсолютних (n) та відносних частот (P), що були виражені в долях одиниці або відсотках (%), з зазначенням помилки ($\pm m$) або визначенням 95 % довірчого інтервалу ([95 % CI]), що розраховувався за коректованою формулою Вілсона [384]. Для номінальних та порядкових ознак також обчислювалися Me [25 %-75 %]. Вірогідність відмінностей якісних ознак проводилася переважно за критерієм Хі-квадрат (χ^2), а при $n < 5$ за точним критерієм Фішера для частот. Для оцінки

вірогідності відмінностей між бінарними номінальними ознаками всередині однієї або в двох групах порівнювалися [95 % СІ] та використовувалася опція «тест відмінностей для пропорцій». Залежність між показниками (кількісними, якісними) оцінювалася за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (R) незалежно від їх розподілу. При $R \leq 0,25$ зв'язок вважався слабким, при $0,25 < R < 0,75$ – помірним, при $R \geq 0,75$ – сильним. Для оцінки вірогідності відмінностей між коефіцієнтами кореляції у двох групах використовувалася опція «тест відмінностей для коефіцієнтів кореляцій». При аналізі всіх типів даних значущими вважалися відмінності між групами при $p < 0,05$; тенденцію щодо змін вказували в діапазоні $0,050 < p < 0,100$.

Для прогнозування інтегрованого впливу поєднання окремих параметрів на обрані ключові точки досліджень використовували розрахунок відношення шансів (OR) (для проспективних та ретроспективних досліджень) із підрахуванням відповідних [95 % СІ]. Також застосовували неоднорідну послідовну процедуру, засновану на ймовірнісному методі Байеса та послідовному аналізі А. Вальда [4, 6]. За методикою *Е. В. Гублера* та *А. А. Генкина* визначалися діапазони коливань обраної ознаки. Далі розраховувалася інформативність обраного діапазону (градації) ознаки (I_j) за формулою 2.2.5.

$$I_j = 101g(P_1/P_2) * 0,5(P_1 - P_2) \quad (2.2.5)$$

П р и м і т к и:

1. P_1 – відносна частота ознаки в одній групі;
2. P_2 – відносна частота ознаки в другій групі.

Для остаточного відбору визначеної на попередньому етапі дослідження характеристики, для її значень розраховувалася інформаційна міра Кульбака (I) за формулою 2.3.6 [4, 6].

$$I = \sum I_j \quad (2.3.6)$$

Мінімальним порогом для вважання ознаки, як такої, що є потенційно прогностично значущою, встановлений $I = 0,5$.

Діагностичні коефіцієнти (ДК) розраховувалися за формулою, що була модифікована А. А. Генкіним та Є. В. Гублером [4, 6]. При досягненні в результаті сумування значень ДК граничної суми ± 13 балів прогноз вважався достовірним і з рівнем надійності 95,5 % і вірогідністю помилки ≤ 5 % ($p < 0,05$). Якщо сумарний показник ДК складав ± 20 або ± 30 балів, то ймовірність точного прогнозу досягала відповідно 99 і 99,9 % з вірогідністю помилки ≤ 1 %. Якщо сума ДК знаходилася в межах від -13 до $+13$, робили висновок про недостатність наявної інформації для прийняття рішення із заданим рівнем помилок («невизначена відповідь»). Грунтуючися на даних, що були отримані, розроблялася модель прогнозування перебігу ХОЗЛ. Для подальшого визначення цінності побудованої прогностичної моделі оцінювалася її чутливість, специфічність, точність, а також прогностична цінність позитивного або негативного результату. Використання зазначених характеристик дозволяє оцінити шанси правильного прогнозу в порівнянні з існуючими загальноприйнятими методами оцінки перебігу захворювання або відповідно до результатів, що отримуються при проспективному спостереженні в «реальному житті».

Чутливість визначалася як доля хворих, що мали позитивний результат згідно з прогнозом серед тих, у кого він дійсно був позитивним. Специфічність оцінювалася як частка індивідів, які мали негативний результат відповідно до прогнозу серед усіх осіб з негативним результатом. Прогностична цінність позитивного (негативного) результату розраховувалася як доля осіб з позитивним (негативним) результатом серед тих, у кого прогнозувався позитивний (негативний) результат. Точність вказувала на частку «правильних спрацьовувань» моделі серед усіх досліджуваних та вважалася сукупним показником інформативності побудованої прогностичної моделі [38, 42, 407] (табл. 2.2.4).

Таблиця 2.2.4

Організація даних для оцінки інформативності прогностичної моделі

Результат тесту згідно з прогностичною моделлю	Фактичний результат	
	Позитивний	Негативний
Позитивний	A – істинно позитивний	Б – хибно позитивний
Негативний	В – хибно негативний	Г – істинно негативний

П р и м і т к и:

1. Чутливість = $A/(A + B)$;
2. Специфічність = $\Gamma/(\Gamma + Б)$;
3. Точність = $(A + \Gamma)/(A + Б + В + \Gamma)$;
4. Прогностична цінність позитивного результату = $A/(A + Б)$;
5. Прогностична цінність негативного результату = $\Gamma/(В + \Gamma)$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ПРЕДИКТОРИ ПОВТОРНИХ ТЯЖКИХ ЗАГОСТРЕНЬ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

У сучасній пульмонології загострення визнається найбільш важливим чинником значущої інвалідизації та смертності при ХОЗЛ [383]. Загострення стають частою причиною госпіталізацій і впливають як на пов'язану зі здоров'ям якість життя [236], так і на загальний прогноз для пацієнтів [357]. На невелику частину хворих, які страждають від частих загострень (приблизно 10 %), припадає більше, ніж 70 % загальних витрат на лікування ХОЗЛ через необхідність перебування в стаціонарі та надання невідкладної підтримки [394]. При цьому, збільшення строків знаходження у лікарні є одним із вагомих факторів подорожчання медичної допомоги [251, 394].

Особливої уваги при ХОЗЛ потребують повторні госпіталізації. Встановлено, що при них витрати зазвичай значно вище, ніж при початковому перебуванні в стаціонарі [251]. Виявлення факторів ризику госпіталізацій, особливо повторних, має важливе значення для формування політики органів охорони здоров'я відносно хворих на ХОЗЛ. Проте знання відносно чинників, що викликають або передують загостренню та призводять до виникнення потреби в стаціонарному лікуванні, дуже обмежені та суперечливі [251, 394, 415]. Існуючі в сучасній практиці критерії можуть дати лише досить приблизну прогностичну оцінку ймовірності повторної госпіталізації через загострення ХОЗЛ. Втім, оскільки в окремих випадках повторної госпіталізації можна запобігти, виключно важливим є визначення предикторів звернення до лікарні при наступному тяжкому загостренні ХОЗЛ.

Задачею цього розділу дослідження була розробка лікувально-діагностичної тактики ведення хворих на ХОЗЛ шляхом побудови моделі прогнозування ймовірності повторної госпіталізації через загострення на підставі визначення інформативних клініко-анамнестичних і лабораторно-

інструментальних параметрів, а також встановлення показників, що збільшують тривалість перебування в стаціонарі через з загострення ХОЗЛ.

Для вирішення цього питання був проведений ретроспективний аналіз усіх історій хвороб стаціонарних хворих, які були госпіталізовані з діагнозом «загострення ХОЗЛ» до терапевтичного відділення з пульмонологічними ліжками впродовж трьох років. По-перше, аналізувалася відповідність встановленого діагнозу сучасним критеріям [30] з урахуванням даних постбронходилатційного спірометричного обстеження за умови відповідності тестів міжнародним стандартам якості та рекомендаціями вітчизняних вчених [10, 466]. По-друге, аналізувалися персональні дані госпіталізованих з підтвердженим діагнозом загострення ХОЗЛ для відокремлення осіб, що лікувалися у стаціонарі лише одноразово від тих, хто були госпіталізовані декілька разів протягом трьох років. В усіх хворих вивчалися антропометричні дані (стать, вік, зріст, вага, ІМТ), медичний анамнез (тривалість захворювання, статус куріння, наявність задокументованої супутньої патології), скарги (кашель, характер мокротиння, задишка), результати фізикального огляду (ціаноз, ознаки емфіземи, участь додаткової мускулатури в диханні, дані аускультатії), рентгенографії органів грудної клітини, ЕКГ, спірографічного дослідження з оцінкою показників ФЗД після проби з бронходилататорами (рівень $ОФВ_1$, ФЖЄЛ та співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$), дані загального аналізу крові, загального аналізу сечі, рівень ЗБ та СРБ у сироватці крові при надходженні до відділення. Ключовими точками дослідження були наявність факту повторної госпіталізації та тривалість перебування в стаціонарі у зв'язку з загостренням ХОЗЛ. По-третє, за даними, що отримувалися під час проведеного аналізу, було заплановано визначення чинників, що підвищували ризик повторної госпіталізації та призводили до збільшення тривалості перебування в лікарні через з загострення ХОЗЛ. На завершальній стадії цієї частини роботи оцінювалася значущість кожного з виявлених факторів у аспекті впливу на ключові точки дослідження за допомогою обчислювальних методів прогнозування.

3.1 Визначення клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних характеристик, що впливають на виникнення повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ

Під час проведеного ретроспективного аналізу було виявлено 536 медичних карток стаціонарних хворих, які були госпіталізовані протягом трьох років з діагнозом «загострення ХОЗЛ». При перевірці обґрунтованості діагнозу в 275 випадках ($(51,3 \pm 2,2) \%$) виявлена відсутність даних про проведення спірометрії не тільки в стаціонарі, що могло бути зумовлено тяжкістю стану пацієнта, але й жодної згадки про дослідження ФЗД в анамнезі. Тобто в цих хворих діагноз ХОЗЛ під час ретроспективного дослідження не міг бути підтверджений. У 261 історії хвороб ($(48,7 \pm 2,2) \%$) були наявні дані спірометричного обстеження, яке, в більшості випадків, проводилося під час перебування хворих у відділенні. Але за результатами ретроспективного аналізу постбронходилятаційних тестів діагноз ХОЗЛ не був підтверджений у 29 ($5,4 \pm 0,9) \%$ медичних карток. У 65 епізодах ($(12,1 \pm 1,4) \%$ загальної кількості медичних карток) діагноз ХОЗЛ був підтвердженим, але госпіталізація хворих була здійснена не внаслідок загострення, а за соціальними обставинами. У 5 медичних картах ($(0,9 \pm 0,4) \%$) під час перебування в лікарні були виявлені ознаки інфільтрації в легенях або ексудату в плевральній порожнині. Оскільки на момент виписки із стаціонару за різних обставин чинники цих змін не були встановлені остаточно, такі медичні картки були виключені з подальшого дослідження. Таким чином, для остаточного аналізу були відібрані 162 медичних карти, в яких діагноз загострення ХОЗЛ (при тому таке, що потребує госпіталізації) був підтверджений як клініко-анамнестичними, так і спірометричними показниками.

За даними дослідження, протягом трьох років з загостренням були госпіталізовані хворі на ХОЗЛ усіх ступенів тяжкості перебігу (рис. 3.1.1): легкого (I стадія) – 14, помірного (II стадія) – 44, тяжкого (III стадія) – 85, та дуже тяжкого (IV стадія) – 19 випадків.

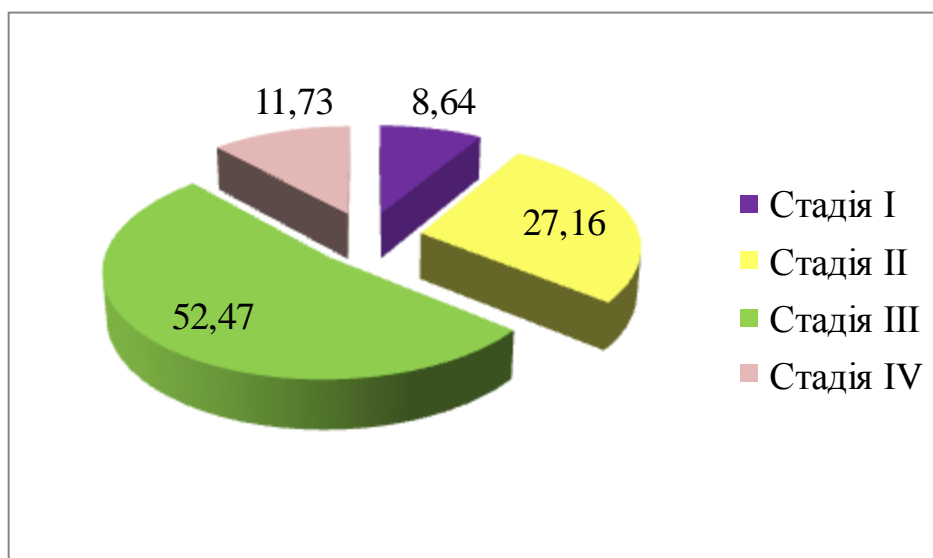


Рис. 3.1.1 Відсотковий розподіл за ступенем тяжкості перебігу хворих, які госпіталізовані з загостренням ХОЗЛ

Очікуваним з'явився факт, що у вірогідної ($p < 0,001$) більшості випадків госпіталізацій хворі мали тяжкий і дуже тяжкий перебіг захворювання. Однак, велику кількість госпіталізованих внаслідок загострення складала хворі з легким та помірним ХОЗЛ. Ця знахідка підтверджує точку зору, що навіть при незначній обструкції дихальних шляхів у хворих на ХОЗЛ можливі тяжкі загострення, що потребують надання стаціонарної допомоги. Тому виключно важливим є своєчасне призначення медикаментозного лікування для запобігання загострення й при незначному порушенні ФЗД.

Майже усі хворі належали до старших вікових груп: вік пацієнтів під час госпіталізації склав 63,0 [55,0-70,0] роки, а найстарішому з них виповнилося 90. Втім, на відміну від загальноприйнятих уявлень, тяжке загострення ХОЗЛ, що потребує госпіталізації, може виникнути й до 40 років (у 3 осіб ($1,9 \pm 1,1$) %). При тому молодшому з госпіталізованих хворих було лише 33. У 60 випадках ($(37,0 \pm 3,8)$ %) пацієнтам з тяжким загостренням ХОЗЛ ще не виповнилося 60 років, тобто вони знаходилися в потенційно працездатному віці. Але в переважній ($p < 0,001$) більшості випадків (131 ($80,9 \pm 3,1$) %) госпіталізованим

було 50 років і більше. Серед пацієнтів із загостренням переважну більшість ($p < 0,001$) становили чоловіки – 120 осіб ($(74,1 \pm 3,4) \%$). Але жінки склали більше чверті тих, хто потрапив до стаціонару. Тривалість захворювання на момент надходження до лікарні не була великою і становила 6,0 [4,0-8,0] років. Це може свідчити про те, що навіть при малому стажі недугу (6 осіб, $(3,7 \pm 1,5) \%$) хворіли лише протягом одного року на момент госпіталізації), у пацієнтів з ХОЗЛ може виникнути тяжке загострення. Проте неможна ігнорувати й припущення, що більшість осіб з ХОЗЛ звертаються за медичною допомогою лише при значних клінічних симптомах, тому реальна тривалість захворювання, скоріш за все, суттєво відрізнялася від задокументованої.

У 130 випадках ($(80,3 \pm 3,1) \%$) хворі були курцями; таким чином тих, хто курил, було вірогідно більше ($p < 0,001$), ніж тих, хто не курил на момент госпіталізації. Стаж куріння, пасивне куріння та кількість экс-курців під час ретроспективного дослідження оцінити було неможливо через відсутність в медичних картах відповідної інформації.

При детальному аналізі всіх карт з'ясовано, що в 112 випадках ($(69,1 \pm 3,6) \%$) хворі були госпіталізовані лише одноразово протягом трьох років. Однак, майже третя частина епізодів перебування в стаціонарі через загострення ХОЗЛ – 50 ($(30,9 \pm 3,6) \%$) – була зумовлена госпіталізацією одних і тих самих пацієнтів. Таким чином, для подальшого аналізу нами було виділено дві групи хворих: група I (112 осіб) – ті, що були госпіталізовані одноразово, та група II (19 осіб) – ті, що потребували стаціонарного лікування внаслідок загострення ХОЗЛ два і більше разів протягом трьох років. Для визначення факторів, що призводять до повторних тяжких загострень ХОЗЛ, було проведено порівняння виділених груп за усіма доступними клініко-анамнестичними і лабораторно-інструментальними параметрами.

Перш за все, були проаналізовані антропометричні характеристики хворих (табл. 3.1.1).

Обидві групи були порівняні за статтю – у них зустрічалися як жінки, так і чоловіки, при тому останні складали переважну ($p < 0,001$) більшість в обох

випадках. Пацієнти групи I та групи II суттєво не відрізнялися за зростом та загальною вагою. Але для більш точної антропометричної характеристики доцільним вважався підрахунок у кожного з них також ІМТ (див. табл. 3.1.1).

Таблиця 3.1.1

**Антропометричні дані хворих, які були госпіталізовані внаслідок
загострення ХОЗЛ**

Показники, одиниці вимірювання	Група I (n = 112)	Група II* (n = 19)	p
Стать:			
1) чоловіки, n (P [95 % CI])	79 (0,7 [0,6-0,8])	16 (0,8 [0,6-1,0])	0,239
2) жінки, n (P [95 % CI])	33 (0,3 [0,2-0,4])	3 (0,2 [0,1-0,4])	0,239
Вік Me [25 %-75 %], роки	65,0 [55,0-69,0]	59,0 [53,0-73,0]	0,882
Зріст M ± SD, см	169,5 ± 8,5	171,3 ± 8,0	0,387
Вага Me [25 %-75 %], кг	75,0 [69,0-85,0]	70,0 [60,0-90,0]	0,253
ІМТ Me [25 %-75 %], кг/м ²	26,1 [23,6-29,7]	25,7 [20,8-28,4]	0,137
ІМТ:			
1) ІМТ < 18,50, n (P ± m %)	3 (2,7 ± 1,5)	3 (15,8 ± 8,4)	0,039
2) 18,5 ≤ ІМТ < 25,0, n (P ± m%)	40 (35,7 ± 4,5)	6 (31,6 ± 10,7)	0,727
3) ІМТ ≥ 25,0, n (P ± m %)	69 (61,6 ± 4,6)	10 (52,6 ± 11,5)	0,460

П р и м і т к а. * – дані групи II – для першої зареєстрованої госпіталізації.

В групі I ІМТ коливався від 17,0 до 54,8 кг/м². У групі II мінімальне значення цього показника становило 15,5, а максимальне – 38,1 кг/м². Тобто, на відміну від групи I, серед хворих групи II були присутні особи з тяжким (ІМТ < 16,0 кг/м²) зниженням маси і, навпаки, не зустрічалися хворі з тяжким (ІМТ > 40,0 кг/м²) збільшенням ваги. У цілому, відсоток хворих з нормальною або підвищеною вагою вірогідно не відрізнявся в групі I та групі II. Але відсоток хворих з ІМТ < 18,5 кг/м² серед тих, хто мав дві та більше

госпіталізацій протягом трьох років, був майже в шість разів вище, ніж у хворих, які були госпіталізовані з загостренням ХОЗЛ одноразово. Таким чином, можна припустити, що малий ІМТ може бути одним з предикторів повторного потрапляння до стаціонару через загострення ХОЗЛ.

Статистичні відмінності за віком між пацієнтами обох груп також не були вірогідними. В обох групах вік пацієнтів коливався в межах від 33 до 90 років у групі I та від 47 до 81 років у групі II. Різниця між наймолодшим та самим старим пацієнтом групи I становила безмалю 60 років, у той час як у групі II ця різниця була майже вдвічі меншою і дорівнювала лише 34 рокам. Також, на відміну від групи II, де був лише один хворий у віці 65–70 років ((5,3 ± 5,1) %), в групі II ця вікова категорія була найчисленнішою.

Клініко-анамнестичні дані пацієнтів груп проаналізовані у табл. 3.1.2.

Таблиця 3.1.2

Клініко-анамнестичні дані хворих у групах порівняння

Показники, одиниці вимірювання	Група I (n = 112)	Група II* (n = 19)	p
Відношення до куріння:			
1) курить, n, P [95 % CI])	70 (0,6 [0,5-0,7])	18 (0,9 [0,7-1,0])	0,005
2) не курить, n, P [95 % CI])	42 (0,4 [0,3-0,5])	1 (0,1 [0,0-0,3])	0,005
Тривалість захворювання Me [25 %-75 %], роки	6,0 [4,0-8,0]	7,0 [5,0-9,0]	0,331
Тривалість госпіталізації Me [25 %-75 %], дні	7,0 [6,0-10,0]	12,0 [10,0-14,0]	< 0,001
Кількість госпіталізацій Me [25 %-75 %]	1,0 [1,0-1,0]	2,0 [2,0-3,0]	< 0,001

Примітка. * – Позначка є аналогічною такої в табл. 3.1.1.

Встановлено, що як в групі I, так і в групі II було вірогідно більше хворих, які курили ($p = 0,003$ та $p < 0,001$ відповідно).

Однак частка курців у групі II, була в півтора раза більшою, ніж у групі I. Цей факт дозволяє припустити, що куріння може бути ще одним з факторів, що підвищують ризик повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ.

Хоча мінімальні та максимальні значення тривалості захворювання дещо відрізнялися між групами I і II (1 і 13 та 3 і 18 років відповідно), медіани цього показника на момент надходження до стаціонару були майже однаковими для хворих обох груп (див. табл. 3.1.2). Тому можна припустити, що цей показник не впливав значною мірою на кількість госпіталізацій внаслідок загострення ХОЗЛ, але за умови, що йдеться саме про зареєстровану тривалість захворювання, скільки дата істинного початку ХОЗЛ, на жаль, майже ніколи не є відомою. Проте, навпаки, перебування в стаціонарі – це завжди документально зафіксований факт, тому при прогнозуванні перебігу захворювання він вважатиметься більш об'єктивним. У групі II строк госпіталізації був вірогідно тривалішим – він більше, ніж у півтора раза, перевищував відповідний показник у групі I. Таким чином, ймовірно припущення, що тривале перебування в терапевтичному відділенні при загостренні ХОЗЛ підвищує ризик майбутнього повторного важкого загострення, що також потребуватиме госпіталізації. Оскільки кількість надходжень до стаціонару внаслідок загострення ХОЗЛ було критерієм розподілу груп, цей показник очікувано був вірогідно більшим у групі II (див. табл. 3.1.2), де він коливався від двох до п'яти епізодів за три роки. Простий розрахунок показує, що більш інформативним при визначенні майбутніх ризиків буде урахування кількості загострень, принаймні важких, не за один, а за декілька (наприклад три) послідовних років.

Під час вивчення медичного анамнезу стосовно наявності коморбідних станів, було встановлено, що за відсотковим розподілом згідно з кількістю супутніх захворювань групи I та II дещо відрізнялися одна від іншої (рис. 3.1.2): у групі I не було супутньої патології в 42 осіб ($(37,5 \pm 4,6) \%$), 1

захворювання було зареєстроване в 16 ((14,3 ± 3,3) %), а два і більше захворювань – у 54 медичних картках ((48,2 ± 4,7) %), що становило майже половину випадків. У той же час у групі II такі показники склали дві ((10,5 ± 7,0) %, $p = 0,016$), п'ять ((26,3 ± 10,1) %, $p = 0,114$) та 12 осіб ((63,2 ± 11,1) %, $p = 0,228$) відповідно.

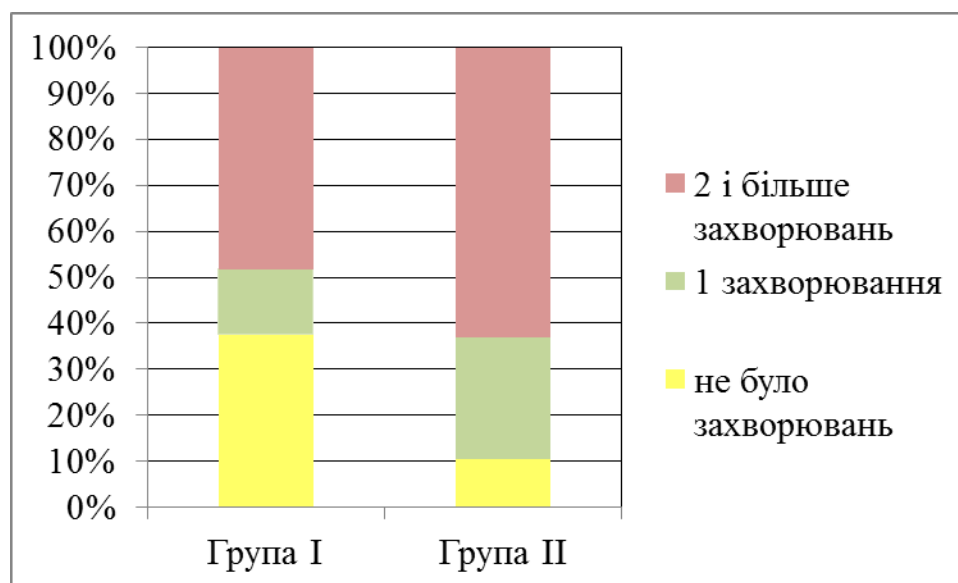


Рис. 3.1.2 Відсотковий розподіл хворих за кількістю супутніх захворювань у групах порівняння

Таким чином, у групі II було приблизно в три з половиною рази менше, ніж в групі I, хворих без будь-якої супутньої патології, при тому такі відмінності були вірогідними.

У той же час, в обох групах найбільш численними були пацієнти, що мали два й більше коморбідні стани. Таке положення речей не може бути зумовлено лише віком популяції дослідження, а, скоріш за все, пов'язане з наявністю системних процесів, що при ХОЗЛ призводять до розвитку супутніх захворювань, незалежно від частоти потрапляння до лікарні внаслідок загострення.

При розгляді якісного складу супутніх захворювань (рис. 3.1.3) найбільш поширеним коморбідним станом серед хворих обох груп була серцево-судинна патологія ($(92,0 \pm 2,6) \%$ випадків у групі I та $86,2 \pm 6,4 \%$ випадків будь-яких захворювань у групі II).

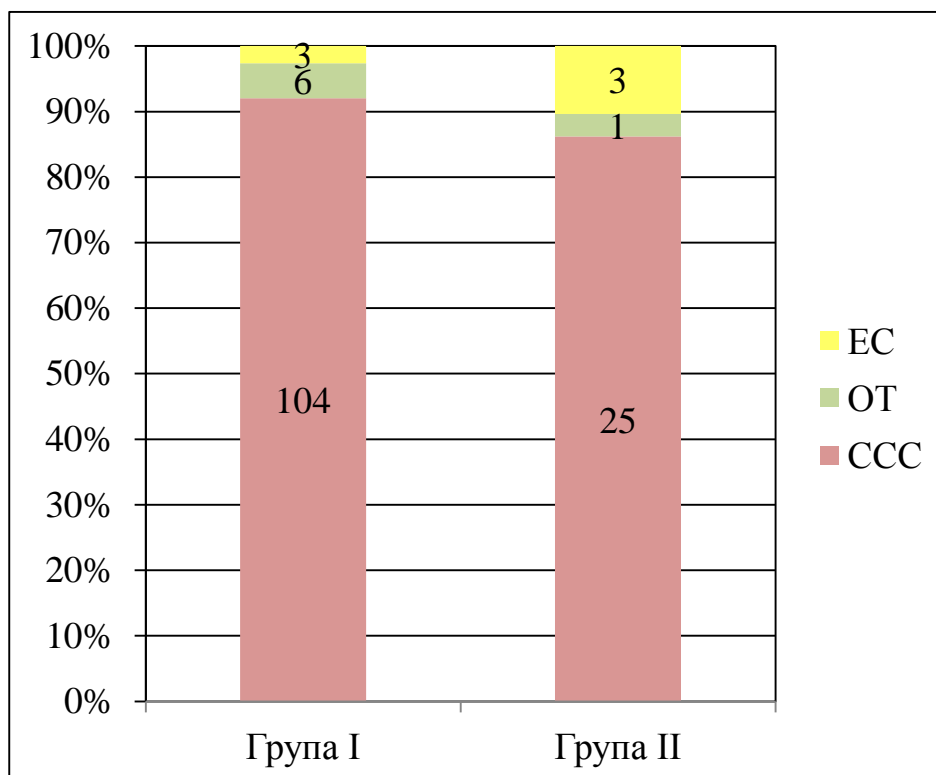


Рис. 3.1.3 Кількість випадків супутніх захворювань у групах порівняння: CCC – захворювання серцево-судинної системи; OT – захворювання органів травлення; EC – захворювання ендокринної системи

Друге місце в групі I посіли захворювання органів травлення ($(5,3 \pm 2,1) \%$ випадків), у той час як у групі II – ендокринні порушення ($(10,3 \pm 5,7) \%$ випадків). Однак, в історіях хвороб пацієнтів обох груп були взагалі відсутні дані про будь-яку патологію сечостатевої системи. Проте відхилення від норми в загальному аналізі сечі були виявлені під час дослідження у 12 пацієнтів групи I ($10,7 \pm 2,9 \%$) і у двох пацієнтів групи II ($10,5 \pm 7,0 \%$), $p = 0,981$. На жаль, відсутність відповідних анамнестичних

даних, скарг та результатів додаткових обстежень не дала можливості встановити чинники таких змін у сечі. Також в картах стаціонарних хворих не було знайдено жодної згадки про патологію опорно-рухового апарату, онкологічні захворювання та психічні розлади. Оскільки кожний з перелічених видів патології є потенційно значущим у впливі на прогноз перебігу ХОЗЛ, доцільним вважається більш детальне обстеження хворих у предметному пошуку таких видів супутніх захворювань.

При аналізі було знайдено документальне підтвердження наявності в пацієнтів кардіо-васкулярної патології (табл. 3.1.3): ІХС (у тому числі з гострим інфарктом міокарду в анамнезі), гіпертонічної хвороби (у тому числі з гострим порушенням мозкового кровообігу у анамнезі), порушень серцевого ритму.

Таблиця 3.1.3

Наявність патології серцево-судинної системи у хворих груп порівняння

Захворювання, одиниці вимірювання	Група I (n = 112)	Група II* (n = 19)	p
Серцево-судинна система:			
1) ІХС, стабільна стенокардія, n (P ± m %)	39 (34,8 ± 4,5)	12 (63,2±11,1)	0,019
2) ІХС, гострий інфаркт міокарда, n (P ± m %)	2 (1,8 ± 1,3)	2 (10,5 ± 7,0)	0,100
3) гіпертонічна хвороба, n (P ± m %)	36 (32,1 ± 4,4)	7 (36,8±11,1)	0,687
4) порушення серцевого ритму, n (P ± m %)	25 (22,3 ± 3,9)	4 (21,1 ± 9,4)	0,902
5) гостре порушення мозкового кровообігу, n (P ± m %)	2 (1,8 ± 1,3)	0 (00,0 ± 0,0)	0,730

П р и м і т к а. * – Позначка є аналогічною такої в табл. 3.1.1.

Данні про інші хвороби серця та судин були відсутні, що, скоріше за все, зумовлено недостатньо ретельним збором анамнезу та замалим обсягом додаткового лабораторно-інструментального обстеження (наприклад, відсутністю даних ехокардіографії).

Не було встановлено вірогідних відмінностей між групами порівняння щодо наявності будь-якої патології органів травлення (табл. 3.1.4).

Таблиця 3.1.4

Наявність задокументованих коморбідних станів у хворих, що були госпіталізовані внаслідок загострення ХОЗЛ

Захворювання, одиниці вимірювання	Група I (n = 112)	Група II* (n = 19)	p
Органи травлення:			
1) виразкова хвороба, n (P ± m %)	2 (1,8 ± 1,3)	1 (5,3 ± 5,1)	0,377
2) гепатит, n (P ± m %)	1 (0,9 ± 0,9)	0 (0,0 ± 0,0)	0,855
3) ураження жовчного міхура, n (P ± m%)	1 (0,9 ± 0,9)	0 (0,0 ± 0,0)	0,855
4) ураження підшлункової залози, n (P ± m%)	2 (1,8 ± 1,3)	0 (0,0 ± 0,0)	0,730
Цукровий діабет, n (P ± m %)	3 (2,7 ± 1,5)	3 (15,8 ± 8,4)	0,039
Анемія, n (P ± m %)	26 (23,2 ± 4,0)	4 (21,1 ± 9,4)	0,836
Поліцитемія, n (P ± m %)	0 (0,0 ± 0,0)	1 (5,3 ± 5,1)	0,145

Примітка. * – Позначка є аналогічною такої у табл. 3.1.1.

Але ані запальні ураження шлунково-кишкового тракту, такі як ГЕРХ, гастрити, ентерити, коліти, ані новоутворення органів травлення не були зафіксовані в жодній медичній карті, що навряд чи відповідає реальному стану речей. Тому справжня значущість цих видів супутньої патології, на жаль, не може бути визначена при ретроспективному аналізі. Серед захворювань ендокринної системи єдиною документально підтвердженою патологією в медичних картах стаціонарних хворих був цукровий діабет (див. табл. 3.1.4).

При тому серед хворих групи II він зустрічвся вірогідно частіше. В той же час привернула увагу відсутність будь-якої інформації щодо стану щитоподібної залози, що, безумовно, вважатиметься недоліком збору медичного анамнезу.

Важливими системними проявами ХОЗЛ є порушення з боку кровотворення, зокрема змінення рівня гемоглобіну та еритроцитів. Було встановлено, що серед хворих обох груп приблизно кожний п'ятий страждав на анемію (див. табл. 3.1.4). При тому майже у всіх пацієнтів в обох групах (24 випадки ($92,3 \pm 5,2$) %) у групі I та 4 випадки(100 %) у групі II) анемія була нормохромною. Цей факт підтверджує припущення, що, анемія в цієї категорії хворих була викликана хронічними СЗР внаслідок ХОЗЛ. Поліцитемія, навпаки, попри очікування, була дуже рідкою в групі II, а в групі I хворі з таким станом були зовсім відсутні. Але вірогідних відмінностей між двома групами стосовно частоти обох порушень з боку показників «червоної крові» знайдено не було. Середній рівень гемоглобіну також не відрізнявся вірогідно в пацієнтів групи I та групи II (134,0 [125,0-142,0] г/л та 135,0 [130,0-140,0] г/л відповідно, $p = 0,364$).

Найчастішою скаргою під час надходження до стаціонару був кашель (табл. 3.1.5) . Цей симптом зустрічався практично в усіх пацієнтів, незалежно від групи, до якої вони належали. У переважній більшості випадків у пацієнтів обох груп кашель супроводжувався виділенням мокротиння. Проте, у більшій кількості історій хвороб у записах були відсутні дані про його характер. Результати мікроскопічного дослідження мокротиння також спостерігалися лише в одній третині карт стаціонарного хворого і, оскільки наявні дослідження досить відрізнялися за терміном їх виконання, вони не були нами включені до аналізу. Наступною за частотою скаргою хворих була задишка. Вона існувала у переважної ($p < 0,001$) більшості хворих групи I і в усіх пацієнтів, що були віднесені до групи II. Незважаючи на значне поширення симптому в обох групах, частота задишки серед хворих з багатьма госпіталізаціями була достовірно більшою, ніж у тих, хто потрапив до стаціонару лише одноразово (див. табл. 3.1.5).

Клінічні характеристики хворих, що були госпіталізовані внаслідок загострення

Показники, одиниці вимірювання	Група I (n = 112)	Група II* (n = 19)	p
ЧДР, Me [25 %-75]	20,0 [18,0-22,0]	22,0 [22,0-24,0]	0,001
Кашель, n (P ± m %)	110 (98,2 ± 1,3)	19 (100,0 ± 0,0)	0,730
Мокротиння, n (P ± m %)	103 (92,0 ± 2,6)	16 (84,2 ± 8,4)	0,241
Задишка, n (P ± m %)	87 (77,7 ± 3,9)	19 (100,0 ± 0,0)	0,013
Ціаноз, n (P ± m %)	94 (83,9 ± 3,5)	16 (84,2 ± 8,4)	0,639
Ознаки емфіземи, n (M ± m %)	75 (67,0 ± 4,4)	14 (73,7 ± 10,1)	0,385
Сухі хрипи, n (P ± m %)	112 (100,0 ± 0,0)	18 (94,7 ± 5,1)	0,145
Вологи хрипи, n (P ± m %)	105 (93,8 ± 2,3)	17 (89,5 ± 7,1)	0,385
Крепітація, n (P ± m %)	32 (28,6 ± 4,3)	3 (15,8 ± 8,4)	0,190
Участь додаткової мускулатури в диханні, n (P ± m %)	65 (58,0 ± 4,7)	17 (89,5 ± 7,0)	0,009

Примітка. * – Позначка є аналогічною такої у табл. 3.1.1.

Під час ретроспективного дослідження було неможливо об'єктивно оцінити та зіставити характер та ступінь виразності задишки. Хоча, у цілому, наявність задишки можна вважати фактором, який може підвищувати ризик повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ.

Серед патологічних знахідок при фізикальному огляді в обох групах дуже часто спостерігалися ціаноз, ознаки емфіземи, сухі й вологі хрипи (див. табл. 3.1.5). При тому значущих відмінностей за цими показниками між групою I та II не визначалося. Крепітація була однаково рідкісним симптомом серед хворих обох груп. Однак необхідно зазначити, що наявність ціанозу в переважній більшості хворих із тяжким загостренням ХОЗЛ свідчить про присутність у них ДН, що потребує не тільки ідентифікації за допомогою

пульсоксиметрії або дослідження газового складу крові, але й своєчасної корекції з використанням інгаляцій кисню.

Серед пацієнтів групи II, на момент надходження до стаціонару ЧДР була вірогідно більшою, а участь додаткової мускулатури в акті дихання зустрічалася вірогідно частіше (див. табл. 3.1.5). Це свідчить про те, що при повторних загостреннях втомленість ДМ була більш вираженою в порівнянні з відповідними показниками в пацієнтів групи I. У зв'язку з тим, наявність ознак втомлюваності ДМ можна вважати додатковим фактором, що підвищує ризик частих госпіталізацій при ХОЗЛ.

У цілому дані спірометричного дослідження були достовірно значно гіршими в групі II (табл. 3.1.6). Таким чином, можна припустити, що низькі показники ФЗД при надходженні до стаціонару також підвищують імовірність повторних госпіталізацій через загострення ХОЗЛ.

Таблиця 3.1.6

Показники ФЗД хворих, госпіталізованих внаслідок загострення ХОЗЛ

Показники, одиниці вимірювання	Група I (n = 112)	Група II* (n = 19)	p
ОФВ ₁ Ме [25 %-75 %], % належних	48,1 [39,3-64,5]	39,6 [34,5-45,1]	0,012
ФЖЕЛ Ме [25 %-75 %], % належних	75,6 [60,2-94,4]	62,8 [51,8-78,4]	0,030
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ Ме [25 %-75 %], %	56,9 [46,6-65,7]	45,2 [38,9-53,3]	0,007

Примітка. * – Позначка є аналогічною такої у табл. 3.1.6.

Оскільки на момент госпіталізації пацієнтів ХОЗЛ класифікувалася згідно з критеріями, що були викладені в Наказі №128 МОЗ України від 19.03.2007 р. [30], а анамнестичні дані для визначення ризику майбутніх загострень були відсутні практично в усіх історіях хвороби, проводився аналіз розподілу хворих лише за стадіями захворювання відповідно до значень ОФВ₁ у постбронходилятаційному спірометричному дослідженні (табл. 3.1.7).

Розподіл пацієнтів, госпіталізованих внаслідок загострення ХОЗЛ, за стадіями захворювання

Показники, одиниці вимірювання	Група I (n = 112)	Група II* (n = 19)	p
1) I стадія, n (P ± m %)	11 (9,8 ± 2,8)	1 (5,3 ± 5,1)	0,437
2) II стадія, n (P ± m %)	38 (33,9 ± 4,5)	2 (10,5 ± 7,0)	0,006
3) III стадія, n (P ± m %)	51 (45,5 ± 4,7)	13 (68,4 ± 10,7)	0,052
4) IV стадія, n (P ± m %)	12 (10,7 ± 2,9)	3 (15,8 ± 8,4)	0,567

Примітка. * – Позначка є аналогічною такої в табл. 3.1.1.

У відсотковому співвідношенні в групі I більш, ніж у півтора рази, переважали пацієнти з легким та майже втричі – хворі з середньо важким перебігом захворювання. У цілому в групі I виявлено 49 осіб ((43,8 ± 4,7) %) з I та II стадією ХОЗЛ, у той час як у групі II таких хворих було лише 3 ((15,8 ± 8,4) %), тобто достовірно менше (p = 0,021). Незважаючи на те, що в обох групах більшість склали пацієнти з тяжким або дуже тяжким перебігом ХОЗЛ, у відсотковому співвідношенні в порівнянні з групою I їх було вірогідно більше серед багаторазово госпіталізованих хворих ((56,3 ± 4,7) % проти (84,2 ± 8,4) % відповідно, p = 0,021).

Запалення – це один з провідних механізмів виникнення та прогресування ХОЗЛ, а його вираженість може значною мірою впливати на характер та обсяг медикаментозного втручання при цьому захворюванні. Генералізоване запалення при ХОЗЛ відіграє важливу роль у формуванні системних проявів хвороби. Тому доцільною вважалася оцінка наявності та ідентифікація типів СЗР. Оскільки об'єктивні дані, що характеризували б локальний запальний процес (наприклад, результати дослідження мокротиння або бронхоскопії), у медичних картах здебільшого були або неповні, або взагалі відсутні, основний

акцент під час ретроспективного аналізу було зроблено на ознаках СЗР (табл. 3.1.8).

Таблиця 3.1.8

**Клініко-лабораторні ознаки СЗР у хворих, що були госпіталізовані
внаслідок загострення ХОЗЛ**

Показники, одиниці вимірювання	Група I (n = 112)	Група II* (n = 19)	p
Лихоманка, n (P ± m %)	108 (96,4 ± 1,8)	17 (89,7 ± 7,0)	0,209
ЗБ, Me [25 %-75 %], г/л	69,0 [65,0-73,0]	73,0 [71,0-78,0]	0,017
СРБ, M ± SD, мг/л	9,0 ± 3,6	11,5 ± 4,8	0,012
Лейкоцити, Me [25 %-75 %], *10 ⁹ клітин/л	11,8 [10,5-12,9]	12,2[9,9-13,7]	0,849
Тип СЗР:			
1) Нейтрофільний, n (P ± m %)	73 (65,3 ± 4,5)	11 (57,9±11,3)	0,235
2) Еозинофільний, n (P ± m %)	1 (0,9 ± 0,9)	2 (10,5 ± 7,0)	0,009
3) Лімфоцитарний, n (P ± m %)	24 (21,4 ± 3,9)	3 (15,8 ± 8,4)	0,416
4) Відсутність СЗР, n (P ± m %)	15 (13,4 ± 3,2)	3 (15,8 ± 8,4)	0,506

П р и м і т к а. * – Позначка є аналогічною такої в табл. 3.1.1.

Абсолютна більшість госпіталізацій в обох групах, була пов'язана з інфекційним загостренням. Про те свідчить наявність підвищення температури тіла під час надходження до стаціонару приблизно у 9/10 хворих як у групі I, так і у групі II. Середній рівень СРБ був значно і достовірно вищим у групі хворих, що потрапляли до стаціонару через загострення ХОЗЛ багато разів.

У у 75 (67,0 ± 4,4) % у групі I та у 16 (84,2 ± 8,4) % у групі II) плазмовий рівень СРБ був вище 5 мг/л – верхньої межі норми в локальній лабораторії. При тому у відсотковому вираженні частота перевищення нормального рівня СРБ в групі II була більшою, хоча такі відмінності й не були вірогідними (p = 0,131).

Таким чином, підвищення рівня СРБ як маркер СЗР в пацієнтів, що були госпіталізовані з загостренням ХОЗЛ, вважатиметься у якості можливого предиктору повторної госпіталізації.

ЗБ у сироватці крові визначався всім хворим на початку госпіталізації. За даними ретроспективного аналізу ні в однієї з груп дослідження не було жодного пацієнта з підвищеним рівнем ЗБ. В той же час у 20 ($(17,9 \pm 3,6) \%$) пацієнтів групи I і у 2-х ($(10,5 \pm 7,0) \%$) групи II ($p = 0,340$) спостерігалася гіпопротеїнемія. Проте оскільки в загальному аналізі сечі не було виявлено значущої протеїнурії в жодного з хворих незалежно від групи, зниження рівня ЗБ у окремих хворих не можна пояснити втратою білка через ураження нирок. На жаль, у стаціонарних картах не було даних щодо якісного складу білкового спектру крові, тому можна лише припустити, що гіпопротеїнемія, навіть на тлі СЗР, була зумовлена суттєвими катаболічними процесами в організмі деяких хворих з загостренням ХОЗЛ. Це припущення підтверджує факт, що в групі II рівень ЗБ достовірно ($p = 0,027$) помірно ($R = 0,61$) корелював з ІМТ. Проте в групі I зв'язок між ІМТ та рівнем ЗБ був також позитивним, але слабким та недостовірним ($R = 0,15$; $p = 0,197$). Навпаки, медіанні значення рівня ЗБ в сироватці крові в обох групах хоча й перебували в межах норми, але були достовірно вищими в групі II (табл. 3.1.8). Такі результати потребують подальшого вивчення та можуть бути з'ясовані лише при детальному дослідженні повного білкового складу крові у хворих із загостренням ХОЗЛ.

При вивченні результатів загального аналізу крові, відповідно до нормативів локальної лабораторії у 96 ($(85,7 \pm 3,3) \%$) хворих групи I та 16 ($(84,2 \pm 8,4) \%$) хворих групи II був виявлений лейкоцитоз, що підтверджує інфекційний характер загострення ХОЗЛ у більшості госпіталізованих пацієнтів. Але різниця за цим показником між групами не була вірогідною ($p = 0,547$). Жодного випадку нейтропенії в групах I та II зареєстровано не було.

Оскільки при загостренні ХОЗЛ СЗР реалізуються за участю багатьох клітин, вважалось доцільним визначення типу запального процесу з урахуванням відносної кількості нейтрофілів, еозинофілів, лімфоцитів,

моноцитів або базофілів у загальному аналізі крові (див. табл. 3.1.8). Відносна кількість лейкоцитів усіх видів була нормальною приблизно у 15 % хворих в кожній групі. У жодного з пацієнтів, незалежно від групи, не було зареєстровано підвищення або зниження відносної кількості базофілів або моноцитів. Майже в кожного п'ятого хворого групи I і кожного шостого групи II був визначений лімфоцитоз, що певно було пов'язане з гострою вірусною інфекцією. Але найбільш численними, незалежно від групи, були пацієнти з підвищеним відсотком нейтрофільних лейкоцитів, що, відбивало бактеріальний характер загострення ХОЗЛ. Фактом, що потребує уваги, вважається наявність у групі II вірогідно більшої долі хворих з еозинофільним типом СЗР, в той час як в групі I, такий пацієнт був лише один. Тому, визначаючи можливі чинники повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ, варто звернути увагу на підвищений рівень еозинофілів у периферичній крові.

Таким чином, у групах I та II встановлені суттєві відмінності за низкою клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних показників. Найбільш інформативними факторами, що могли б підвищувати ймовірність частих госпіталізацій, виявилися низький ІМТ, куріння, наявність супутньої патології (особливо стабільної ІХС та цукрового діабету), задишки, участь додаткової мускулатури в акті дихання, збільшення ЧДР, підвищення рівня еозинофілів у периферичній крові, високій рівень СРБ та ЗБ, а також низькі значення показників ФЗД.

3.2 Встановлення факторів, що призводять до подовження строків госпіталізації при загостренні ХОЗЛ

Оскільки однією з ключових точок ретроспективного дослідження медичних карт стаціонарних хворих із загостренням ХОЗЛ була оцінка тривалості перебування в стаціонарі, для встановлення факторів, що впливали на цей показник, нами був проведений кореляційний аналіз даних, що були

отримані на попередньому етапі роботи. По-перше, аналізувалися показники з усіх карт у цілому, по-друге, – окремо у кожній з груп порівняння.

Нами не було встановлено достовірного вагомого зв'язку між віком, зростом, наявністю клінічних симптомів, показниками загального і біохімічного аналізу крові та тривалістю госпіталізацій при загостренні ХОЗЛ ні в цілому в популяції хворих, ні окремо за групами ($p > 0,05$ для всіх показників). Такім чином, ані вказані вище антропометричні дані, ані наявність будь-яких специфічних клінічних ознак, ані виразність та характер СЗР не впливатиме істотною мірою на кількість днів, що проведені в лікарні при загостренні ХОЗЛ.

Значущими чинниками подовження строків перебування у відділенні виявилися знижена загальна вага та низький ІМТ. Так, для усіх хворих встановлений слабкий, але достовірний негативний кореляційний зв'язок між тривалістю госпіталізації та вагою ($R = -0,20$, $p = 0,028$). Аналогічні показники отримані й для ІМТ ($R = -0,25$, $p = 0,005$) (рис. 3.2.1).

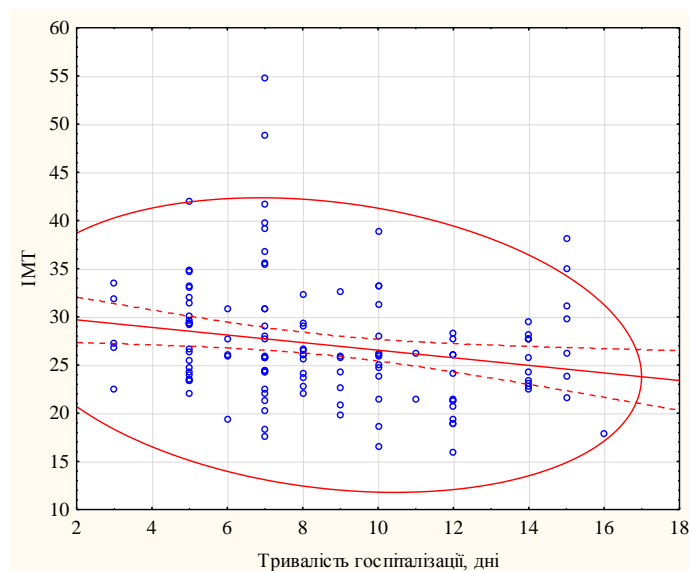


Рис. 3.2.1 Зв'язок між тривалістю госпіталізації та ІМТ у хворих з загостренням ХОЗЛ

Приблизно такі ж самі дані були виявлені при проведенні кореляційного аналізу за групами. Проте лише для хворих, що були госпіталізовані через загострення ХОЗЛ одноразово, встановлений зв'язок був достовірним (для ваги – $R = -0,22$, $p = 0,023$, для ІМТ – $R = -0,24$, $p = 0,011$). Попри очікування, не було встановлено достовірного зв'язку між кількістю супутніх захворювань та тривалістю перебування в лікарні ані в загальній масі хворих, ані окремо за групами ($p > 0,05$).

Під час порівняння тривалості госпіталізації в осіб різної статі виявлено, що у цілому серед хворих, госпіталізованих через загострення ХОЗЛ, чоловіки знаходилися у стаціонарі вірогідно довше ($p = 0,039$), ніж жінки – 8,0 [7,0-12,0] та 7,0 [5,0-10,0] діб відповідно (рис. 3.2.2).

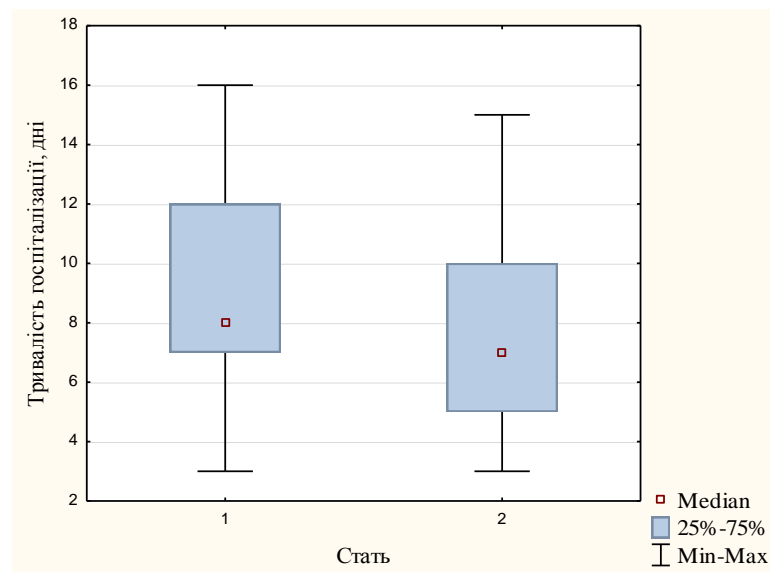


Рис. 3.2.2 Тривалість госпіталізації через загострення ХОЗЛ у чоловіків (1) та жінок (2)

Така ж тенденція зберігалася й при аналізі в групах 1 та 2 окремо, проте зазначені відмінності були невірогідними ($p = 0,492$ та $p = 0,128$ відповідно), скоріше за все, через малу загальну кількість жінок. Тому вплив статі на тривалість госпіталізації при загостренні ХОЗЛ потребує подальшого вивчення.

У той же час, встановлений позитивний помірний ($R = 0,52$) достовірний ($p < 0,001$) взаємозв'язок між тривалістю перебування в стаціонарі та стадією захворювання для всіх випадків надходження до терапевтичного відділення через загострення ХОЗЛ (рис. 3.2.3). При аналізі окремо за групами показники кореляції між кількістю днів перебування в стаціонарі та стадією ХОЗЛ були аналогічними таким, що отримані за даними з усіх історій хвороб у цілому. Так, серед госпіталізованих одноразово $R = 0,47$ ($p < 0,001$), а у тих, хто був госпіталізований багаторазово $R = 0,70$ ($p = 0,001$). Хоча на перший погляд зв'язок у групі II здавався сильнішим, ніж у групі I, встановлено, що коефіцієнти кореляції Спірмена, достовірно не відрізнялися в групах порівняння ($p = 0,198$).

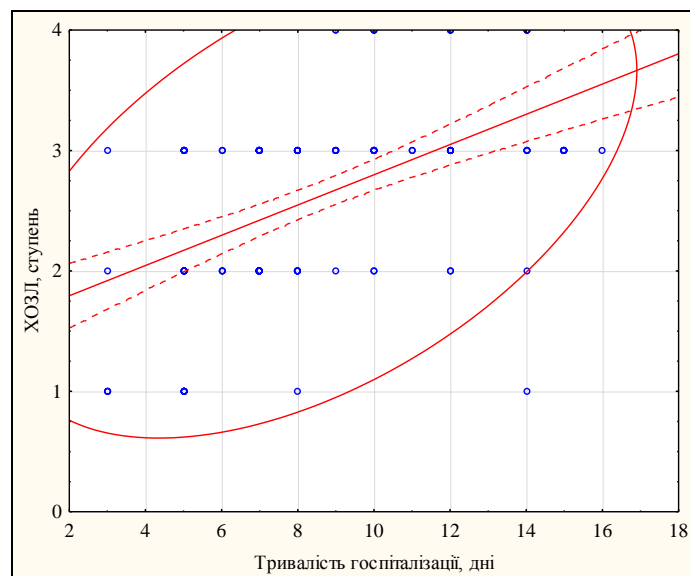


Рис. 3.2.3 Дані аналізу зв'язку між тривалістю госпіталізації та ступенем тяжкості захворювання у хворих з загостренням ХОЗЛ

У цілому у всієї популяції досліджуваних була встановлена помірна негативна достовірна кореляція між кількістю днів, що проведені в лікарні та ОФВ₁ ($R = -0,51$, $p < 0,001$), ФЖЄЛ ($R = -0,42$, $p < 0,001$), та співвідношенням ОФВ₁/ФЖЄЛ ($R = -0,35$, $p < 0,001$) (рис. 3.2.4). Таким чином, пацієнти з

гіршими показниками ФЗД потенційно мають більше шансів на тривале перебування в стаціонарі при загостренні ХОЗЛ.

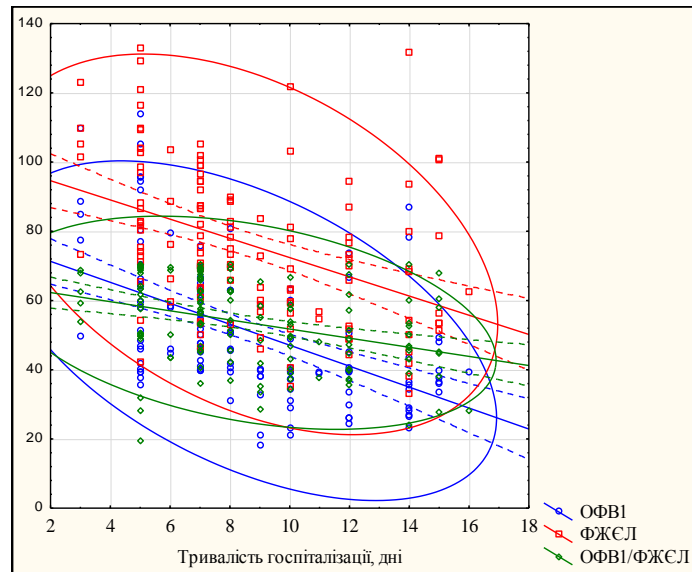


Рис. 3.2.4 Дані аналізу зв'язку між тривалістю госпіталізації та показниками ФЗД (у відсотках належних) у хворих з загостренням ХОЗЛ

При розгляді зв'язків між показниками ФЗД та тривалістю перебування у стаціонарі в групах результати були ідентичні таким у цілій популяції (табл. 3.2.1).

Таблиця 3.2.1

Зв'язок між тривалістю госпіталізації та показниками ФЗД у групах

Показники	Тривалість госпіталізації у групі I (n = 112)		Тривалість госпіталізації у групі II* (n = 19)		p
	R	p	R	p	
ОФВ ₁	-0,46	< 0,001	-0,51	< 0,001	0,771
ФЖЕЛ	-0,38	< 0,001	-0,42	< 0,001	0,859
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-0,28	0,003	-0,35	< 0,001	0,772

Примітка. * – Позначка є аналогічною такої в табл. 3.1.1.

Вірогідних відмінностей між групами порівняння за силою та напрямом кореляційного зв'язку встановлено не було. Таким чином, пацієнти з гіршими показниками ФЗД потенційно мають більше шансів на тривале перебування в стаціонарі при загостренні ХОЗЛ.

Встановлений помірний зв'язок ($R = 0,39$, $p < 0,001$) між тривалістю перебування у стаціонарі та загальною кількістю госпіталізацій через загострення ХОЗЛ протягом трьох років (рис. 3.2.5).

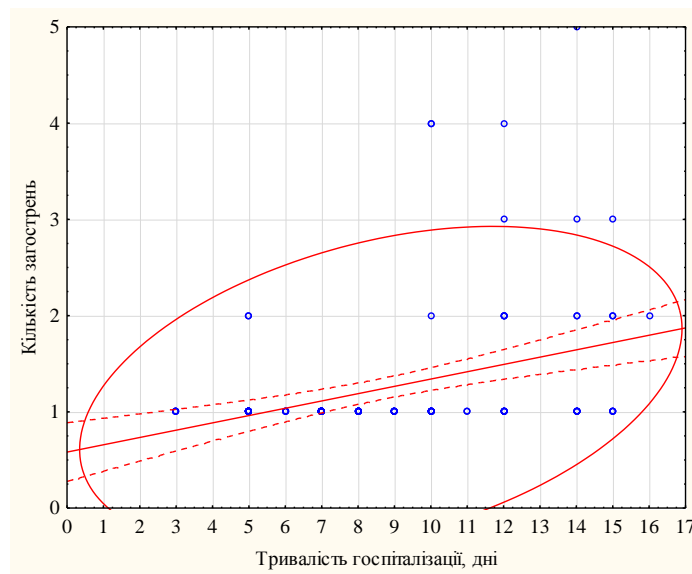


Рис. 3.2.5 Дані аналізу кореляційного зв'язку між тривалістю госпіталізації та кількістю госпіталізацій через загострення при ХОЗЛ

Окремо в групі II такого зв'язку встановлено не було ($p = 0,795$). Вочевидь, тривалість госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ збільшується при наявності самого факту багаторазового потрапляння до стаціонару і далі не залежить від конкретної кількості повторних тяжких загострень, що потребуватиме надходження до лікарні. Тому так званий фенотип хворих «з частими загостреннями ХОЗЛ» є прогностично несприятливим не тільки через кількість можливих госпіталізацій, але й через збільшення витрат на пролонгування знаходження в лікарні.

Таким чином було визначено, що вік, зріст, кількість супутніх захворювань, присутність будь-яких специфічних клінічних симптомів чи змінень показників загального та біохімічного аналізу крові не впливають на тривалість госпіталізацій при загостренні ХОЗЛ ані в цілому у популяції, ані окремо в групах із різною кількістю госпіталізацій протягом минулих трьох років. У той же час, подовження строків перебування в лікарні внаслідок тяжкого загострення ХОЗЛ більш вірогідно в осіб з низькими показниками ФЗД, зниженими вагою та ІМТ, а також у хворих, що вже потрапляли до стаціонару з такого ж приводу протягом минулих трьох років.

3.3 Розробка моделі прогнозування ймовірності повторної госпіталізації через загострення ХОЗЛ за допомогою інформативних клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних параметрів

Оскільки ретроспективне дослідження дозволило виявити в групах із різною частотою госпіталізацій суттєві відмінності за низкою антропометричних, клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних показників, фактори, за якими групи найбільшим чином відрізнялися, потенційно можуть підвищувати ймовірність частих тяжких загострень ХОЗЛ.

На підставі отриманих даних для виявлених потенційно інформативних кількісних ознак, що передбачалися для застосування із прогностичною метою, були спочатку методом квантільного аналізу виділені діапазони коливань, а потім встановлені критичні значення (табл. 3.3.1). Так, для ІМТ найбільш вагомим виявилось значення $< 19,0 \text{ кг/м}^2$. Зменшення індексу нижче цього рівня підвищує шанси госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ більше, ніж у сім разів. При аналізі показників ФЗД із діапазоном коливань, що дорівнював 5 % належних, встановлено, що критичним є зниження ОФВ_1 та $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ}$ менше 45 % належних. Таке падіння характеристик призводить до збільшення ймовірності розвитку повторної госпіталізації більше, ніж у чотири рази. В той

же час, зниження ФЖЄЛ лише до 80 % належних підвищує шанси знов потрапити до стаціонару в шість разів (див. табл. 3.3.1).

Таблиця 3.3.1

Критичні значення кількісних діагностичних ознак, що збільшують ризик повторної госпіталізацій внаслідок загострення ХОЗЛ

Прогностичні ознаки та їх критичні значення	Градації	OR [95 % CI]	χ^2
ІМТ < 19,0 кг/м ²	так	7,20 [1,63-31,87]	8,66
	ні	0,14 [0,04-0,61]	
ЧДР > 20	так	27,82 [3,58-215,90]	20,04
	ні	0,04 [0,00-0,27]	
СРБ > 13 мг/л	так	6,58 [1,96-22,09]	11,09
	ні	0,15 [0,05-0,49]	
ЗБ > 80 г/л	так	5,63 [1,15-28,88]	5,15
	ні	0,18 [0,03-0,91]	
ОФВ ₁ < 45 % належних	так	4,17 [1,40-12,38]	7,37
	ні	0,24 [0,08-0,71]	
ФЖЄЛ < 80 % належних	так	6,38 [1,41-28,92]	7,19
	ні	0,16 [0,03-0,71]	
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ < 45 % належних	так	4,55 [1,65-12,53]	9,58
	ні	0,22 [0,08-0,61]	

Для СРБ при діапазоні коливань у 1 мг/л критичним було значення > 13 мг/л, а для ЗБ при коливанні в 1 г/л – > 80 г/л. Для обох показників досягнення встановленої межі багаторазово збільшувало ймовірність нової госпіталізації (див. табл. 3.3.1).

Але найбільші шанси ре-госпіталізацій через загострення ХОЗЛ були в пацієнтів, чия ЧДР при першому надходженні до відділення перевищувала 20.

Для таких осіб показник відношення шансів становив близько 30. Між групами усі відмінності стосовно наявності хворих з критичними значеннями показників були достовірні.

Для якісних ознак також було розраховано OR [95 % CI]. Серед анамнестичних даних ймовірність повторної госпіталізації найбільшою мірою підвищувало активне куріння (10,8 [1,39-83,87]). Наявність будь-якої супутньої патології збільшувало шанси ре-госпіталізації більш, ніж у п'ять разів (5,10 [1,12-23,19]). При тому ІХС (3,21 [1,16-8,80]) та цукровий діабет (6,81 [1,26-36,71]), найбільшим чином впливали на цей показник. У хворих на ХОЗЛ імовірність багаторазової госпіталізації не змінювалася при зростанні загальної кількості коморбідних станів ($p = 0,126$).

Серед скарг найвагомішою була задишка. OR госпіталізації за наявності цієї ознаки дорівнює безмежності. Що до даних фізикального огляду, найбільш значущою виявилася участь додаткової мускулатури в акті дихання OR (6,14 [1,35-27,89]).

На наступному етапі визначалися інформативність та діагностична значущість кожної з ознак підвищення ризику. Встановлено, що суто клінічна симптоматика посідала значуще місце в прогнозуванні вірогідності повторного важкого загострення ХОЗЛ.

Серед клініко-анамнестичних показників (табл. 3.3.2) найвищу інформативність мали задишка та ЧДР. Інформативними виявилися наявність куріння, будь-якої супутньої патології та участь додаткової мускулатури в акті дихання. Мінімальний поріг інформативності також перевищили факт присутності у хворих на ХОЗЛ ІХС або цукрового діабету та $IMT \leq 19$. При тому останні дві ознаки мали найвищий серед клініко-анамнестичних характеристик ДК. Інші діагностичні показники характеризувалися дещо меншими ДК, проте при їх складанні виявилось можливим досягнення граничної суми ± 13 балів, при якій прогноз повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ вважатиметься достовірним.

**Клініко-анамнестичні діагностичні ознаки підвищення ризику частоти
госпіталізацій внаслідок загострення ХОЗЛ**

Прогностичні ознаки та їх критичні значення	Градації	ДК	I _j	I
ІМТ < 19,00 кг/м ²	так	8	0,70	0,79
	ні	-1	0,09	
Куріння	так	2	0,32	1,77
	ні	-9	1,45	
Супутня патологія	так	2	0,81	1,08
	ні	-6	0,27	
Стабільна ІХС	так	3	0,43	0,71
	ні	-2	0,28	
Цукровий діабет	так	8	0,52	0,59
	ні	-1	0,07	
Задишка	так	3	Не калькулюється	Не калькулюється
	ні	0	0,11	
Участь додаткової мускулатури в диханні	так	2	0,32	1,26
	ні	-6	0,94	
ЧДР > 20	так	4	3,05	4,16
	ні	-11	1,11	

Вагомий внесок до збільшення ризику частих госпіталізацій через загострення ХОЗЛ вносять і зміни в лабораторних показниках (табл. 3.3.3).

Найбільш інформативним у цьому аспекті виявся рівень СРБ > 13 мг/л. Поріг інформативності також перевищили наявність рівня ЗБ > 80 г/л або наявність еозинофілії за даними загального аналізу крові. Кожен з вищевказаних лабораторних показників мав дуже високий ДК стосовно прогнозу майбутніх госпіталізацій.

Таблиця 3.3.3

**Лабораторні діагностичні ознаки підвищення ризику частоти
госпіталізацій внаслідок загострення ХОЗЛ**

Ознаки та їх критичні значення	Градації	ДК	I _j	I
Еозинофілія	так	11	0,53	0,53
	ні	0	0,00	
СРБ > 13 мг/л	так	7	1,00	1,29
	ні	-2	0,29	
ЗБ > 80 г/л	так	7	0,63	0,72
	ні	-1	0,09	

Інформативність усіх спірографічних показників у прогнозуванні ризику частих госпіталізацій внаслідок загострення ХОЗЛ перевищувала одиницю, тобто була вдвічі більшою мінімального порогу (табл. 3.3.4). Проте ДК для будь-якого критичного значення показників ФЗД був не дуже великим. Навіть арифметичне складення ДК усіх спірографічних параметрів, що вивчалися, не дало достатньої суми для достовірного прогнозу ймовірності повторного потрапляння до стаціонару через загострення ХОЗЛ.

Таблиця 3.3.4

**Спірографічні діагностичні ознаки підвищення ризику частоти
госпіталізацій внаслідок загострення ХОЗЛ**

Ознаки та їх критичні значення	Градації	ДК	I _j	I
ОФВ ₁ < 45 % належних	так	3	0,50	1,17
	ні	-4	0,67	
ФЖЄЛ < 80 % належних	так	2	0,32	1,29
	ні	-6	0,97	
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ < 45 % належних	так	4	0,66	1,09
	ні	-2	0,33	

Підсумовуючи результати дослідження варто зазначити, що послідовний аналіз підтвердив інформативність та вірогідну діагностичну значущість усіх попередньо відібраних чотирнадцяти ознак для визначення ризику багаторазових госпіталізацій у хворих з загостренням ХОЗЛ. Отримані дані дозволили виділити основні та додаткові критерії ризику повторного надходження до лікарні внаслідок загострення ХОЗЛ. До *основних* критеріїв доцільно віднести ті, чий ДК ≥ 7 , а саме: ІМТ < 19 ; наявність цукрового діабету; еозинофілію крові; рівень СРБ > 13 мг/л; рівень ЗБ > 80 г/л. До *додаткових* критеріїв збільшення ризику повторної госпіталізації варто включити показники з ДК у проміжку від 2 до 6, такі як активне куріння тютюну; наявність в анамнезі будь-якої супутньої патологій, особливо ІХС; збільшення ЧДР > 20 ; наявність задишки; участь додаткової мускулатури в акті дихання; зниження показників ФЗД нижче критичних значень (ОФВ₁/ФЖЄЛ < 45 %, ОФВ₁ < 45 , ФЖЄЛ < 80 % від належних). Таким чином, з урахуванням обраних умов оцінки, прогноз імовірності повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ вважатиметься достовірним при наявності принаймні двох основних або одного основного та трьох додаткових критеріїв.

3.4 Узагальнення результатів дослідження

При проведенні ретроспективного аналізу історій хвороб стаціонарних хворих з діагнозом «загострення ХОЗЛ» виявлено ряд факторів, що ускладнюють визначення діагностично-лікувальної тактики ведення пацієнтів. Так, у половині медичних карток були відсутні навіть анамнестичні дані про дослідження ФЗД; у кожного двадцятого хворого діагноз не підтвердився за результатами ретроспективного аналізу постбронходилятаційних тестів. Суттєвим системним недоліком у картах стаціонарного хворого з загостренням ХОЗЛ є відсутність повної інформації відносно супутньої патології. Показники, що відбивають ступінь і характер запалення дихальних шляхів при загостренні ХОЗЛ (результати дослідження мокротиння, бронхоскопії тощо), у історіях

хвороби були або відсутні, або не відповідали існуючим стандартам якості. Тому ретельний контроль за відображенням відповідних даних у медичній документації хворих сприятиме створенню більш точного прогнозу перебігу захворювання та значною мірою покращить якість надання медичної допомоги.

За наявними в медичних картках даними найбільш інформативними показниками для визначення ризику повторних госпіталізацій уявилися зниження ІМТ $< 19 \text{ кг/м}^2$, наявність цукрового діабету, вміст еозинофілів у периферійній крові $> 5 \%$, рівень сироваткового СРБ $> 13 \text{ мг/л}$, ЗБ в сироватці крові $> 80 \text{ г/л}$ ($\text{ДК} \geq 7$), активне куріння, існування будь-якої супутньої патології, ЧДР > 20 , наявність задишки, участь додаткової мускулатури в акті дихання, зниження $\text{ОФВ}_1 < 45 \%$, $\text{ФЖЄЛ} < 80 \%$, $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ} < 45 \%$ від належних ($2 \geq \text{ДК} \geq 6$). Ознаки з $\text{ДК} \geq 7$ віднесені до основних прогностичних критеріїв ризику виникнення повторних тяжких загострень ХОЗЛ; з $2 \geq \text{ДК} \geq 6$ – до додаткових. При наявності принаймні двох основних або одного основного та трьох додаткових критеріїв прогноз імовірності повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ є достовірним з рівнем надійності 95,5 %.

Отже, оскільки найбільш цінними в прогнозуванні ймовірності повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ уявилися клініко-анамнестичні та лабораторні характеристики, при визначенні ризику повторної госпіталізації у конкретного хворого в першу чергу необхідно зареєструвати антропометричні дані (з обов'язковим розрахунком ІМТ), ретельно визначитися з наявністю супутньої патології та виконати прості, але прогностично значущі додаткові дослідження – загальний аналіз крові та визначення рівня ЗБ та СРБ в сироватці. Наявність в анамнезі фактору тютюнокуріння, клінічних ознак ДН та зниження показників ФЗД мають хоча й другорядне, але статистично значуще додаткове значення. Тяжкість бронхіальної обструкції, зниження загальної ваги та ІМТ є прогностично несприятливими факторами, що призводять до подовження строків перебування в лікарні. Також встановлений помірний позитивний достовірний зв'язок між тривалістю стаціонарного лікування та кількістю госпіталізацій протягом трьох років. Врахування означених вище

показників при плануванні терапії під час важкого загострення ХОЗЛ з'явиться підставою для більш активного медичного втручання та потенційно може зменшити строки перебування у відділенні.

Матеріали даного розділу дослідження відображені в наступних публікаціях у фахових вітчизняних та іноземних виданнях:

1. Гашинова, К. Ю. Вплив коморбідної патології на частоту госпіталізацій при загостренні хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / К. Ю. Гашинова // Галицький лікарський вісник. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 15–18.

2. Гашинова, К. Ю. Вплив клініко-анамнестичних та функціональних характеристик на частоту госпіталізацій через загострення ХОЗЛ [Текст] / К. Ю. Гашинова // Укр. пульмонол. журн. – 2014. – № 4. – С. 21–24.

3. Гашинова, К. Ю. Загострення ХОЗЛ: антропометричні характеристики хворих та частота госпіталізацій [Текст] / К. Ю. Гашинова // Мед. перспективи. – 2014. – Том XIV, № 4. – С. 33–39.

4. Gashynova, K. COPD exacerbation: influence of severity and type of systemic inflammation on the frequency of hospitalizations [Text] / Kateryna Gashynova // The Pharma Innovation Journal. – 2015. – Vol. 3 (Issue 11). – P. 22–25.

5. Гашинова, К. Ю. Загострення ХОЗЛ: фактори, що впливають на тривалість госпіталізацій [Текст] / К. Ю. Гашинова // Мед. перспективи. – 2015. – Том XX, № 1. – С. 75–81.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА СИСТЕМНІ ПРОЯВИ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ПРОГНОЗУ ПЕРЕБІГУ ТА ОПТИМІЗАЦІЇ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ АМБУЛАТОРНИХ ХВОРИХ

Пацієнти з ХОЗЛ є досить гетерогенною групою [49, 176, 285, 286]. Низкою обсерваційних досліджень підтверджено, що суб'єкти з аналогічним діапазоном обмеження повітряного потоку дуже відрізняються за клінічними характеристиками, частотою загострень, толерантністю до фізичних навантажень, працездатністю та загальним самопочуттям [156]. Тому у останніх редакціях GOLD до основи нової класифікації ХОЗЛ була покладена багатокomпонентна оцінка стану пацієнта з урахуванням не тільки показників ФЗД, але й виразності симптомів захворювання та визначенням майбутніх ризиків на підставі кількості загострень [286] та/або кількості госпіталізацій через загострення ХОЗЛ [285] протягом минулого року. Ґрунтуючися на цих висновках, зростає інтерес до виявлення підгруп пацієнтів, що об'єднуються на підставі схожості клінічно значущих характеристик [167, 176]. Таке розмежування допомогло б удосконалити тактику ведення доволі різноманітного контингенту хворих на ХОЗЛ. Втім, результати досліджень, що опановані на теперішній час, стосовно використання критеріїв нової класифікації для прогнозування перебігу ХОЗЛ не є однозначними. Крім того, у кожному з таких досліджень популяція хворих була хоча й досить великою, але не зовсім репрезентативною внаслідок виключення з неї окремих категорій пацієнтів [96, 143, 157, 187, 226, 294, 416]. Тому, адже найважливішими критеріями оцінки перебігу ХОЗЛ є кількість загострень та наявність госпіталізацій [285, 286], актуальним видається пошук нових предикторів таких несприятливих подій.

Оскільки на попередньому етапі роботи були визначені фактори ризику повторних госпіталізацій для хворих, які вже потрапили до стаціонару через тяжке загострення ХОЗЛ, у наступній фазі дослідження, для якомога раннього

запобігання несприятливих подій, зроблена спроба пошуку чинників погіршення прогнозу перебігу захворювання для відносно стабільних пацієнтів, що знаходяться під амбулаторним медичним наглядом.

Задачею цього розділу дисертації була розробка лікувально-діагностичної тактики ведення хворих на ХОЗЛ на амбулаторному етапі шляхом побудови моделі прогнозування ймовірності виникнення загострення та госпіталізації на підставі визначення інформативних клініко-анамнестичних і функціональних параметрів, а також встановлення прогностичної значущості системних проявів захворювання.

У дослідження були залучені амбулаторні пацієнти з підтвердженим діагнозом «ХОЗЛ», які проходили планове обстеження з 2007 до 2014 р. Критерії включення та виключення для даного етапу дослідження та опис методів обстеження хворих детально висвітлено в підрозділі 2.2.

Ключовими точками розділу були виникнення загострення та госпіталізація у зв'язку із загостренням ХОЗЛ протягом року перед залученням у дослідження. По-перше, оцінювалися можливі предиктори несприятливих подій при ХОЗЛ. Далі визначалася значущість кожного з виявлених клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних показників при впливі на кінцеві точки дослідження.

4.1 Загальна характеристика амбулаторних хворих на ХОЗЛ

До остаточної групи дослідження після отримання інформованої згоди, підтвердження критеріїв включення та за відсутності критеріїв виключення було залучено 112 амбулаторних хворих на ХОЗЛ у фазі ремісії. Серед них було 17 ((15,2 ± 3,4) %) жінок та 95 чоловіків ((84,8 ± 3,4) %), які склали переважну ($p < 0,001$) більшість. Середній вік становив (60,8 ± 9,5) років, зріст дорівнював 173,0 [168,0-178,0] см, маса – 79,5 [69,0-94,3] кг, стаж захворювання 9,0 [3,0-17,0] років. Контингент досліджуваних був представлений пацієнтами з

усіма ступенями тяжкості бронхіальної обструкції, від легкої до дуже тяжкої, тобто з'явився досить репрезентативним (рис. 4.1.1).

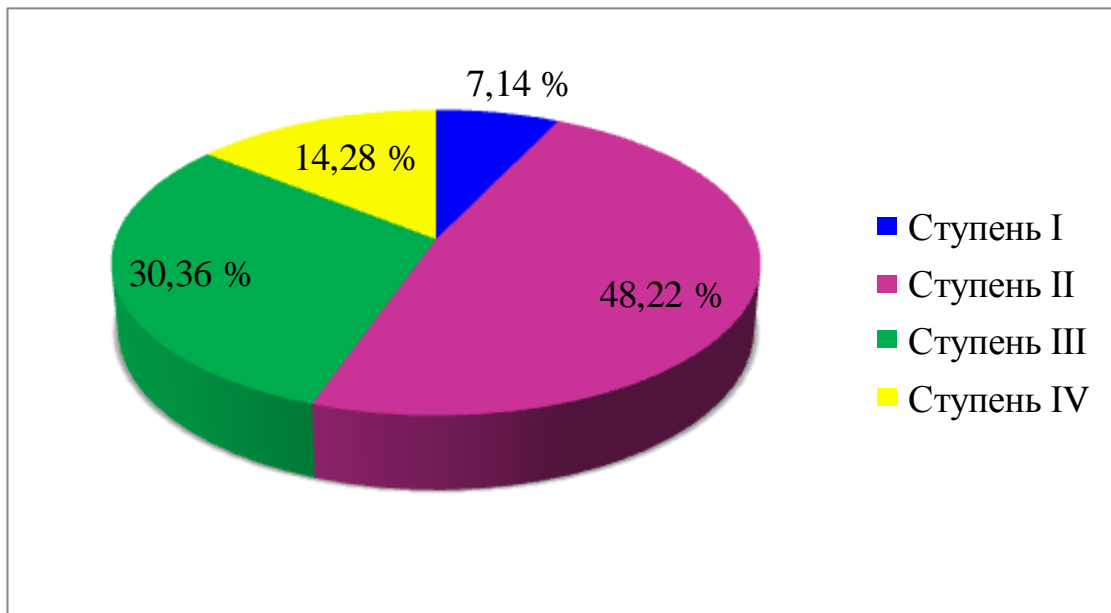


Рис. 4.1.1 Відсотковий розподіл за ступенем тяжкості обструкції амбулаторних хворих на ХОЗЛ

Найменшу групу склали хворі з легким ступенем обструкції (8 осіб), оскільки такі пацієнти надзвичайно рідко звертаються за медичною допомогою, тому що або зовсім не мають симптомів, або не вважають їх значущими. Осіб з дуже тяжким обмеженням повітряного потоку теж було лише 16, адже, зазвичай, такі хворі не є частими відвідувачами амбулаторних медичних установ, але, навпаки, через значне обмеження фізичної активності. Найчисленими у вибірці були хворі з помірною (54) та тяжкою (34 особи) обструкцією дихальних шляхів.

Відповідно до до класифікаційних критеріїв, що викладені в редакції GOLD, 2011 р. [286] і затверджені в наказі МОЗ № 555 від 27 червня 2013 р. [36], хворі, які включені до дослідження, ретроспективно також були розподілені за групами А, В, С і D (рис. 4.1.2).

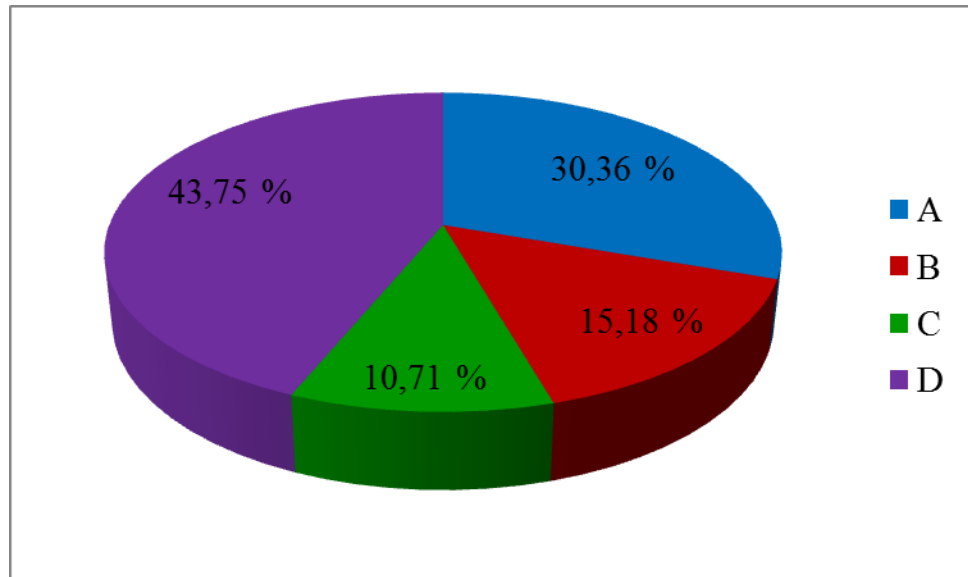


Рис. 4.1.2 Відсотковий розподіл амбулаторних хворих на ХОЗЛ за групами А, В, С, D

Картина розмежування пацієнтів згідно з критеріями GOLD, 2011 р. дещо відрізнялася від традиційної градації за ступенями бронхіальної обструкції. Так, майже третина досліджуваних (34 особи) відносилася до групи А, тобто при легкій або помірній обструкції мала мінімальні симптоми захворювання та не страждала на часті загострення. Але ще більш численними були хворі групи D (49 осіб), які при тяжкій або дуже тяжкій обструкції мали високий ризик загострення та значні клінічні прояви. Тобто найвагомими у вибірці хворих, які були включені до дослідження, з'явилися діаметрально протилежні типи пацієнтів. У той же час групи В і С (17 та 12 осіб відповідно), які були приблизно однаковими ($p = 0,319$), з'явилися значно ($p < 0,050$) меншими у порівнянні з групами А або D, хоча в сумі кількість хворих категорій В і С становила більше, ніж чверть усіх осіб, які перебували під спостереженням. Втім, питання призначення адекватного лікування саме хворим, у яких ступінь обструкції дихальних шляхів розбігається з виразністю клінічних проявів, є предметом найпалкіших дискусій у сучасній пульмонології. Тому важливим є

приділення уваги саме цій численній «перехідній» когорті з метою удосконалення діагностики і прогнозування перебігу ХОЗЛ.

Оскільки результати градації хворих за групами ризику майбутніх загострювань не були дзеркальним відбитком розділення відповідно до ступеня обструкції дихальних шляхів, цікавим здалося проаналізувати, за якими саме критеріями пацієнти були віднесені до певної групи. Для цього було визначено кількість пацієнтів з тим чи іншим ступенем бронхіальної обструкції в кожній з них (рис. 4.1.3).

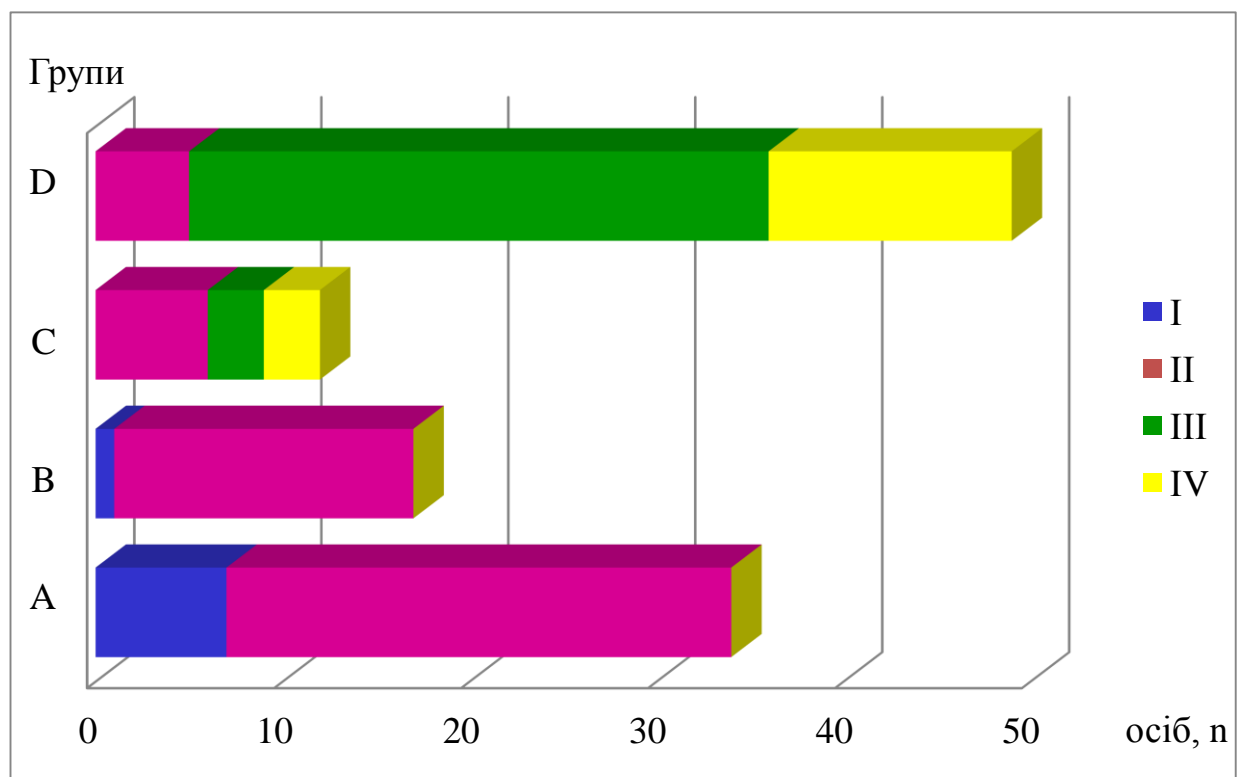


Рис. 4.1.3 Хворі на ХОЗЛ з різним ступенем бронхіальної обструкції в групах А, В, С, D

Переважає ($p = 0,003$) більшість хворих з легкою обструкцією (7 осіб) відносилася до групи А, тобто мала мінімальні прояви ХОЗЛ, або зовсім не пред'являла скарг. Лише один з хворих з бронхіальною обструкцією I ступеня вже мав виразні симптоми захворювання, тому був віднесений до групи В. У

обох групах хворих з низькою ймовірністю майбутніх загострень достовірно ($p < 0,001$) переважали пацієнти з помірною обструкцією (27 осіб ($79,4 \pm 6,9$ %) належало до групи А та 16 осіб ($94,1 \pm 5,7$ %) – до В, $p = 0,173$. Тобто при вже існуючій помірній обструкції дихальних шляхів доволі вагома кількість хворих не відзначає значущих клінічних проявів, не страждає від частих загострень і тому нерідко залишається без будь-якого лікування та медичної допомоги. Хворі з помірним обмеженням прохідності дихальних шляхів склали половину (6 осіб, $50,0 \pm 14,4$ %) від тих, хто був віднесений до групи С, і навіть у самій «тяжкій» групі D, такі пацієнти не були малочисленими (5 хворих, $10,2 \pm 4,3$ %). Отже, отримані данні підтверджують існування ймовірного ризику несприятливих подій у суб'єктів навіть з нетяжкою бронхіальною обструкцією. На відміну від усіх інших категорій, серед пацієнтів групи D достовірно ($p = 0,009$) переважали особи з тяжким обмеженням повітряного потоку ($n = 31$, $63,3 \pm 6,9$ %). У групі С таких пацієнтів було 3 ($25,0 \pm 12,5$ %). Хворі з IV ступенем порушення прохідності дихальних шляхів існували як у групі С ($n = 3$, $25,0 \pm 12,5$ %), так і серед осіб групи D ($n = 13$, $26,5 \pm 6,3$ %). Відтак, серед пацієнтів з високим ризиком загострень ХОЗЛ хворі з дуже тяжкою обструкцією складають приблизно 1/4, незалежно від того, до якої групи (С чи D) вони відносяться.

Незважаючи на традиційну переважну більшість чоловіків серед амбулаторних хворих, встановлено, що відсоток жінок достовірно ($p = 0,002$) вищий серед пацієнтів з легкою та помірною обструкцією ($22,6 \pm 5,3$ %) у порівнянні з хворими з тяжким або дуже тяжким ступенем обмеження повітряного потоку у дихальних шляхах ($6,0 \pm 3,4$ %). При тому хворі з тяжкою та дуже тяжкою обструкцією є достовірно старішими ($p = 0,024$). У той же час при розподіленні пацієнтів згідно класифікації GOLD, 2011, усі групи не відрізняються за жодним з антропометричних показників, у тому числі ані за статтю, ані за віком.

Результати вивчення розділення пацієнтів з ХОЗЛ відповідно до нової класифікації дозволили зробити висновок, що кожний другий ($50,0 \pm 14,4$ %

випадків) хворий відповідає групі С і кожний десятий ($10,2 \pm 4,3 \%$) відноситься до групи D не за ступенем бронхообструкції, а за кількістю загострень протягом минулого року. Тому при подальшому обговорюванні вважається доцільним використання обох принципів класифікування хворих.

4.2 Вплив антропометричних характеристик та нутритивного статусу на прогноз перебігу ХОЗЛ в амбулаторних хворих

Оскільки ключовими точками цього розділу була наявність загострень і госпіталізацій внаслідок ХОЗЛ, з метою визначення факторів ризику цих несприятливих подій для подальшого аналізу всі хворі були розділені на дві основні групи. До групи I були віднесені пацієнти, в яких за даними анамнезу протягом попередніх 12 місяців не було жодного загострення захворювання ($n = 51$). До групи II увійшли хворі з принаймні одним загостренням у минулому році ($n = 61$). Останні, у свою чергу, були розділені на тих, у кого не було госпіталізацій внаслідок ХОЗЛ – підгрупа II A ($n = 24$), та тих, у кого протягом року існувала принаймні одна госпіталізація через загострення захворювання – підгрупа II B ($n = 31$). Для виявлення впливу окремих характеристик на кінцеві точки дослідження, кожна з них була послідовно проаналізована та порівняна з відповідною величиною в іншій групі.

Спочатку був оцінений розподіл хворих за ступенем бронхіальної обструкції. На першій погляд, основні групи були порівняні за цим показником. Так, при детальному аналізі встановлено, що групи I та II не відрізнялися за кількістю хворих з II, III та IV ступенем обмеження прохідності дихальних шляхів. Лише відсоток пацієнтів з мінімальною бронхіальною обструкцією був достовірно більшим серед хворих без загострень в анамнезі (табл. 4.2.1). Проте варто частка хворих із тяжкою та дуже тяжкою обструкцією (III-IV) була достовірно ($p = 0,028$) більшою в групі, де було задокументовано принаймні одне загострення в минулому році. Тому подальше вивчення змін показників

ФЗД як можливих факторів, що призводять до несприятливих подій при ХОЗЛ, потребує уваги.

Таблиця 4.2.1

Розподіл хворих за ступенем бронхіальної обструкції у групах порівняння

Ступінь бронхіальної обструкції	Група I n (P ± m %)	Група II n (P ± m %)	p
I (легка)	7 (13,7 ± 4,8)	1 (1,6 ± 1,6)	0,013
II (помірна)	27 (52,9 ± 7,0)	27 (44,3 ± 6,4)	0,360
III (тяжка)	11 (21,6 ± 5,8)	23 (37,7 ± 6,2)	0,064
IV (дуже тяжка)	6 (11,8 ± 4,5)	10 (16,4 ± 4,7)	0,486

Далі в кожній з груп дослідження була визначена кількість пацієнтів, які належали до різних груп ХОЗЛ відповідно до класифікації GOLD, 2011 р. [286].

Незважаючи на те, що саме наявність та кількість загострень протягом попередніх 12 місяців покладена в основу класифікації майбутніх ризиків, отримані результати були безперечним підтвердженням подібного припущення. Так, групи порівняння достовірно відрізнялися лише за кількістю хворих, що були віднесені до «екстремальних» категорій – А та D (табл. 4.2.2).

Таблиця 4.2.2

Розподіл хворих за групами ХОЗЛ

Групи ХОЗЛ	Група I n (P ± m %)	Група II n (P ± m %)	p
A	23 (45,1 ± 7,0)	11 (18,0 ± 4,9)	0,002
B	11 (21,6 ± 5,8)	6 (9,8 ± 3,8)	0,085
C	3 (5,9 ± 3,3)	9 (14,8 ± 4,5)	0,131
D	14 (27,5 ± 6,3)	35 (57,4 ± 6,3)	0,002

У той же час, хоча пацієнтів категорії В було вдвічі більше в групі I, а пацієнтів категорії С – у групі II, такі відмінності не були статистично значущими (див. табл. 4.2.2). Тому пошук інших, ніж анамнез загострень, додаткових предикторів майбутніх погіршень стану вважається дуже актуальним.

Підгрупи II А та II В були цілком порівняні за часткою хворих з різним ступенем обмеження прохідності дихальних шляхів (табл. 4.2.3).

Таблиця 4.2.3

Розподіл хворих за ступенем бронхіальної обструкції в підгрупах II А і II В

Ступінь бронхіальної обструкції	Підгрупа II А n (P ± m %)	Підгрупа II В n (P ± m %)	p
I (легка)	1 (4,2 ± 4,1)	0 (0,0 ± 0,0)	0,210
II (помірна)	7 (29,2 ± 9,3)	20 (54,1 ± 8,2)	0,056
III (тяжка)	10 (41,7 ± 10,1)	13 (35,1 ± 7,9)	0,607
IV (дуже тяжка)	6 (25,0 ± 8,8)	4 (10,8 ± 5,1)	0,143

Достовірних відмінностей за відсотком хворих груп А, В, С і D у підгрупах II А та II В також встановлено не було (табл. 4.2.4).

Таблиця 4.2.4

Розподіл хворих за групами ХОЗЛ у підгрупах II А та II В

Групи ХОЗЛ	Підгрупа II А n (P ± m %)	Підгрупа II В n (P ± m %)	p
A	5 (20,8 ± 8,3)	6 (16,2 ± 6,1)	0,647
B	2 (8,3 ± 5,6)	4 (10,8 ± 5,1)	0,751
C	2 (8,3 ± 5,6)	7 (18,9 ± 6,5)	0,255
D	15 (62,5 ± 9,9)	20 (54,1 ± 8,2)	0,514

Таким чином, у стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ ані ступінь обмеженості повітряного потоку, ані приналежність до певної групи згідно з класифікацією GOLD, 2011 р. [286], не впливає на ймовірність розвитку тяжкого загострення, яке потребуватиме госпіталізації. Тому встановлення додаткових факторів, що збільшують ризик майбутніх надходжень до стаціонару також вважається дуже актуальним.

На наступному етапі аналізу окремо в кожній з груп були обчислені антропометричні показники. Групи порівняння не відрізнялися за статевим складом. Переважну ($p < 0,001$) більшість у кожній з них склали чоловіки. Незважаючи на дуже широкий віковий діапазон (наймолодшим хворим у групі I та II було лише 29 та 35 років, а найстарішим – 83 та 81 рік відповідно), обидві групи були порівняні за віком. У групах I і II не було знайдено статистично значущих відмінностей за зростом і загальною масою тіла (табл. 4.2.5).

Таблиця 4.2.5

Антропометричні дані хворих у основних групах порівняння

Показники, одиниці вимірювання	Група I (n = 51)	Група II (n = 61)	p
Стать:			
1) чоловіки, n (P ± m %)	43 (84,3 ± 5,1)	52 (85,3 ± 4,5)	0,891
2) жінки, n (P ± m %)	8 (15,7 ± 5,1)	9 (14,8 ± 4,5)	0,891
Вік, роки Me [25 %-75 %]	61,5 [57,0-66,0]	62,0 [53,0-69,0]	0,967
Зріст, см Me [25 %-75 %]	172,5 [168,0-178,0]	174,0 [170,0-178,0]	0,782
Маса, кг Me [25 %-75 %]	82,60 [67,0-95,0]	76,50 [69,2-92,2]	0,560

Медіанні значення ІМТ також не відрізнялися у групах I і II. Проте діапазон коливань цього показника був більшим у хворих групи II (16,8-46,7), у порівнянні з групою I (17,4-39,3). Тому доцільним виявився більш детальний

аналіз розподілу за градаціями значення ІМТ у кожній групі дослідження (табл. 4.2.6).

Таблиця 4.2.6

ІМТ хворих у групах порівняння

ІМТ та градації його розподілу	Група I (n = 51)	Група II (n = 61)	p
ІМТ Me [25 %-75 %], кг/м ²	26,7 [23,3-31,7]	26,8 [23,3-30,5]	0,595
1) ІМТ < 18,5, n (P ± m %)	2 (3,9 ± 2,7)	8 (13,1 ± 4,3)	0,089
2) 18,5 ≤ ІМТ < 25,0 n (P ± m %)	16 (31,4 ± 6,5)	20 (32,8 ± 6,0)	0,873
3) ІМТ ≥ 25,0 n (P ± m %)	33 (64,7 ± 6,7)	33 (54,1 ± 6,4)	0,162

Встановлено, що серед пацієнтів груп порівняння кількість осіб з нормальною або надмірною вагою була приблизно однаковою. Але у групі II відсоток хворих зі зменшеним ІМТ був утричі більшим, ніж у групі I. Хоча такі відмінності не були статистично достовірними, але тенденція, що виявлена, обґрунтовує доцільність подальшого вивчення малого ІМТ як можливого предиктора виникнення загострень ХОЗЛ.

Окремо варто виділити категорію хворих, у яких за даними вимірювання ІМТ було визначене ожиріння. У групі I вони склали третю частину (17 осіб, (33,3 ± 6,6) %), у групі II їх було 15 (24,6 ± 5,5). Проте достовірних відмін між групами за цим показником встановлено не було (p = 0,307).

Кожен з показників був проаналізований окремо у підгрупах II А та II В (табл. 4.2.7). Не було встановлено суттєвих відмінностей за статевим складом, віком, зростом, масою тіла та ІМТ у підгрупах, хоча в хворих, які були госпіталізовані внаслідок загострення ХОЗЛ, відсоток осіб з нормальним ІМТ був достовірно меншим порівняно з тими, хто мав легке загострення. Відсоток пацієнтів з ІМТ < 18,50 був достовірно (p = 0,048) вищим у підгрупі II В у зіставленні з групою I.

Антропометричні дані хворих та градації ІМТ у підгрупах II А та II В

Показники, одиниці вимірювання	Підгрупа II А (n = 24)	Підгрупа II В (n = 37)	p
Стать:			
1. чоловіки, n (P ± m %)	21 (87,5 ± 6,8)	31 (83,8 ± 6,1)	0,689
2) жінки, n (P ± m %)	3 (12,5 ± 6,8)	6 (16,2 ± 6,1)	0,689
Вік Me [25 %-75 %], роки	59,5 [54,5-67,0]	64,0 [53,0-69,0]	0,442
Зріст Me [25 %-75 %], см	175,0 [170,0-178,0]	172,0 [170,0-176,0]	0,293
Маса Me [25 %-75 %], кг	74,1 [65,2-89,5]	79,5 [71,4-95,0]	0,286
ІМТ Me [25 %-75 %], кг/м ²	24,1 [22,6-29,8]	27,7 [24,0-30,7]	0,158
1) ІМТ < 18,5, n (P ± m %)	2 (8,3 ± 5,6)	6 (16,2 ± 6,1)	0,315
2) 18,5 ≤ ІМТ < 25,0 n (P±m%)	12 (50,0 ± 10,2)	8 (21,6 ± 6,8)	0,021
3) ІМТ ≥ 25,0 n (P ± m %)	10 (41,7 ± 10,1)	23 (62,2 ± 8,0)	0,117

Стосовно кількості хворих із антропометричними ознаками ожиріння, то в підгрупі II А їх було лише 4 (16,7 ± 7,6 %), у той час як у підгрупі II В – 15 (40,5 ± 8,1 %), причому відмінності між підгрупами за цим показником також були достовірними (p = 0,049). Отримані результати підтверджують значущість як зниженого ІМТ, так і ожиріння у прогнозуванні можливості загострень ХОЗЛ, при тому саме таких, які потребують лікування в стаціонарі.

Оскільки зниження загальної, а особливо, м'язової маси тіла при ХОЗЛ у значній мірі зменшує толерантність до фізичних навантажень і погіршує загальний стан здоров'я пацієнтів [44, 79], нутритивний статус хворих у групах порівняння досліджувався більш детально. Для того, у доповнення до показників загальної маси та ІМТ, були проаналізовані результати вимірювання % ЖТ та % МТ у кожній з груп дослідження. Встановлено, що в групах I та II значення % ЖТ дорівнювали 25,9 [19,6-30,0] % та 31,7 [23,2-36,4] % відповідно (рис. 4.2.1), тобто спостерігалася тенденція (p = 0,074) щодо збільшення цього

показника в групі хворих із загостреннями у анамнезі. Як було зазначено вище, у цілому групи I та II були порівняні за статевим складом. Але, оскільки для жінок показник % ЖТ відповідно до існуючих нормативів є більшим, ніж для чоловіків [44, 306, 393], значення % ЖТ були також перевірені у осіб однієї статі, які належали до різних груп.

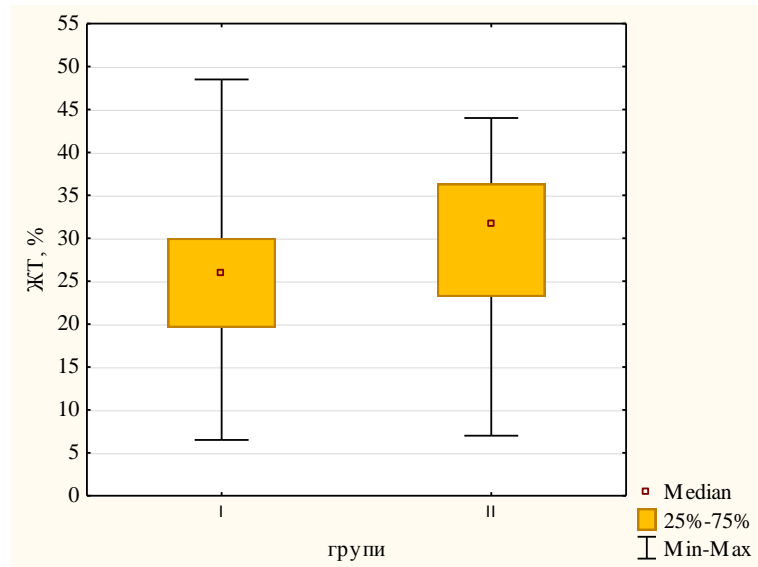


Рис. 4.2.1 Вміст ЖТ у хворих груп I та II

Для жінок (40,2 [27,7-48,5] % у групі I та 36,50 [35,0-37,1] % у групі II) відмінності за показником % ЖТ не були достовірними ($p = 0,355$). У чоловіків показник % ЖТ дорівнював 24,3 [18,4-29,9] % у групі I та 29,30 [22,0-34,9] % у групі II ($p = 0,072$). Тобто тенденція до збільшення % ЖТ у осіб, які мали загострення ХОЗЛ стосувалася, у першу чергу, чоловіків. У той же час, навпаки, % МТ був значно ($p = 0,002$) знижений у пацієнтів групи II у порівнянні з групою I (29,0 [23,1-33,7] % та 32,5 [31,4-36,2] %) (рис. 4.2.2).

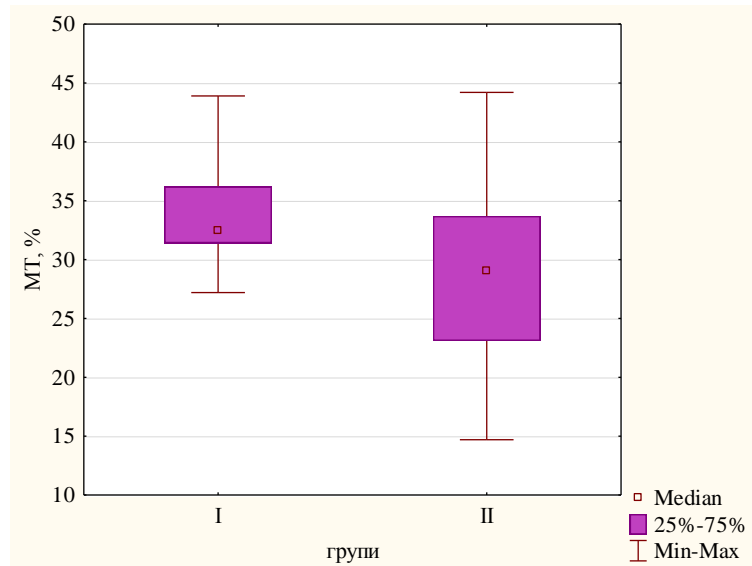


Рис. 4.2.2 Вміст МТ у хворих груп I та II

Для жінок відмінності за показником % МТ у групі I та у групі II були достовірними ($p = 0,044$). Такі ж самі результати були отримані й для чоловіків ($p = 0,010$). Отже, незважаючи на досить великий розбіг мінімальних та максимальних значень у кожній з груп, достовірно нижчий % МТ у осіб, незалежно від статі, був притаманний особам, які мали загострення ХОЗЛ протягом минулого року.

Під час подальшого аналізу також був визначений відсоток хворих з низькими, нормальними та високими показниками % МТ та % ЖТ у кожній з груп порівняння. Серед пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ у анамнезі було недостовірно менше осіб із високим ($p = 0,335$) або нормальним ($p = 0,054$) % МТ. У той же час, у групі II була значно ($p = 0,015$) більшою частка хворих з низькою м'язовою масою. Такі дані роблять можливим припущення, що зменшення не загальної маси, і, навіть, не ІМТ, а саме відсотку МТ є прогностично несприятливим фактором підвищення імовірності загострення ХОЗЛ.

Що до розподілу хворих у групах порівняння за % ЖТ, у кожній з них було дуже мало осіб з низькими значеннями цього показника, а більшість

складали індивіди з нормальним або високим вмістом жиру. Статистично значущих відмін за часткою осіб з низьким, нормальним або високим % ЖТ у групах порівняння визначено не було ($p = 0,792$, $p = 0,359$, $p = 0,304$ відповідно). Дані, що стосувалися показників % МТ та % ЖТ не відрізнялися для чоловіків та жінок, і серед осіб обох статей були аналогічними таким, що отримані для популяції у цілому. Отже, зниження % МТ може бути розглянуто у якості предиктора загострення ХОЗЛ як для чоловіків, так і для жінок.

У хворих, які мали загострення ХОЗЛ протягом минулого року, ІМТВЖ становив $19,3 [18,0 - 20,7]$ $\text{кг}/\text{м}^2$ і був достовірно ($p < 0,001$) меншим у порівнянні з хворими, в яких загострень не було ($22,5 [18,9 - 26,8]$ $\text{кг}/\text{м}^2$) (рис. 4.2.3).

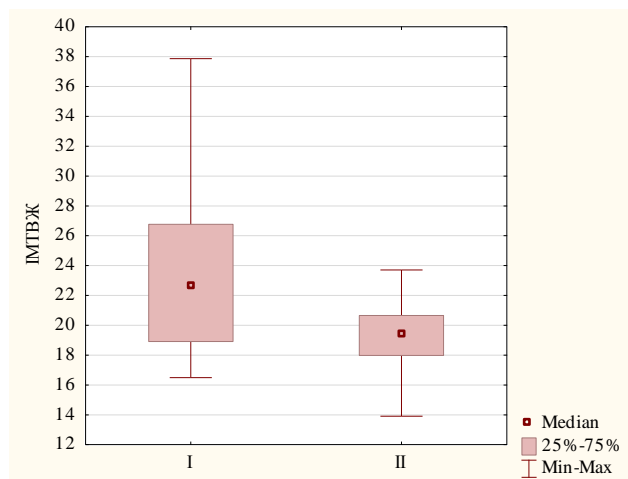


Рис. 4.2.3 ІМТВЖ у хворих груп I та II

Розбіжності між мінімальними й максимальними значеннями ІМТВЖ були меншими у групі II. Також варто зауважити, що в деяких хворих, які були обстежені, ІМТВЖ був меншим у порівнянні із референтними значеннями, що наведені у літературі [127], і цей факт потребує подальшого вивчення. Таким чином, ІМТВЖ доцільно розглядати як можливий значущий предиктор майбутніх загострень у хворих на ХОЗЛ.

Показники % МТ та % ЖТ були окремо розглянуті для пацієнтів підгруп II А і II В. Встановлено, що незважаючи на тенденцію до збільшення % ЖТ у хворих, які були госпіталізовані (32,40 [24,10-37,10] %), порівняно з пацієнтами, чиї загострення не потребували надходження до стаціонару (28,40 [18,90-32,40] %), відмінності між групами II А і II В не були статистично значущими ($p = 0,089$)

Визначена статистично значуща ($p = 0,044$) різниця між % МТ у підгрупі II А (32,2 [29,7-36,6] %) та II В (28,4 [20,0-33,1] %). У більш, ніж половини хворих % МТ був нижче нормальних значень, незалежно від того, до групи II А чи II В вони належали (табл. 4.2.8).

Таблиця 4.2.8

Характеристики нутритивного статусу в підгрупах II А і II В

Розподіл показників		Підгрупа II А (n = 24)	Підгрупа II В (n = 37)	p
% МТ	низький, n (P ± m %)	14 (58,3 ± 10,1)	24 (64,9 ± 7,9)	0,607
	нормальний, n (P ± m %)	9 (37,5 ± 9,9)	10 (27,0 ± 7,3)	0,388
	високий, n (P ± m %)	1 (4,2 ± 4,1)	3 (8,1 ± 4,5)	0,544
% ЖТ	низький, n (P ± m %)	2 (8,3 ± 5,64)	2 (5,4 ± 3,7)	0,652
	нормальний, n (P ± m %)	8 (33,3 ± 9,6)	12 (32,4 ± 7,7)	0,942
	високий, n (P ± m %)	14 (58,4 ± 10,6)	23 (62,2 ± 8,0)	0,764

Статистично значущих відмінностей за часткою осіб з низьким, нормальним або високим % ЖТ у групах порівняння теж не визначено. Не було встановлено статистично значущих відмінностей між показниками ІМТВЖ у підгрупі II А (19,2 [17,8-20,5]) та II В (19,3 [18,1-20,7]), $p = 0,659$ (рис. 4.2.4)

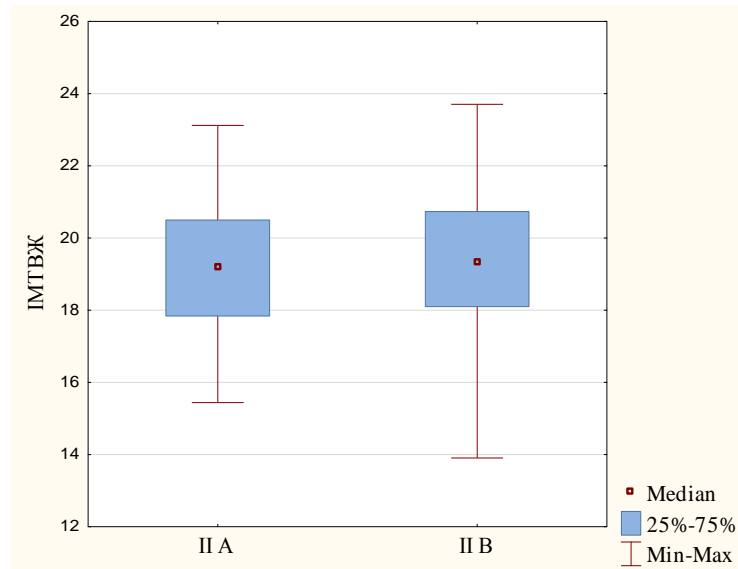


Рис. 4.2.4 ІМТВЖ у хворих підгруп II А та II В

Отже, найважливішими з антропометричних характеристик та показників нутритивного статусу для прогнозування ймовірності загострення ХОЗЛ уявляються значення ІМТ, % МТ та ІМТВЖ. Для виявлення можливих предикторів розвитку тяжких загострень варто вивчати ІМТ та % МТ. Подальше встановлення діагностичної цінності кожного з показників та визначення їх градацій для побудови прогностичної моделі перебігу ХОЗЛ вважається доцільним.

4.3 Клініко-анамнестичні характеристики амбулаторних хворих на ХОЗЛ та їх вплив на перебіг захворювання

Серед клініко-анамнестичних характеристик обробленню, перш за все, підлягали дані стосовно скарг. Провідними були кашель, виділення мокротиння та задишка, що зустрічалися у переважної більшості досліджуваних обох групах порівняння. Групи I і II не відрізнялися за частотою кашлю та виділення мокротиння, але спостерігалася тенденція щодо більшого поширення задишки серед хворих із підвищеним ризиком загострень (табл. 4.3.1).

Частота основних скарг у групах I і II

Показники, одиниці вимірювання	Група I (n = 51)	Група II (n = 61)	p
Кашель, n (P ± m %)	41 (80,4 ± 5,6)	52 (85,3 ± 4,5)	0,496
Мокротиння, n (P ± m %)	38 (74,5 ± 6,1)	46 (75,4 ± 5,5)	0,913
Задишка, n (P ± m %)	46 (90,2 ± 4,2)	60 (98,4 ± 1,6)	0,056

В групі I була приблизно однаковою кількістю пацієнтів, які оцінювали свою задишку від нуля до одного балу (26 осіб, (51,0 ± 7,0) %), та тих, хто оцінював її від двох до чотирьох балів (25 осіб, (49,0 ± 7,0) %). У той же час у групі II пацієнти з вираженою задишкою були в переважній (p = 0,007) більшості (41 особа, (67,2 ± 6,0) %) (рис. 4.3.1).

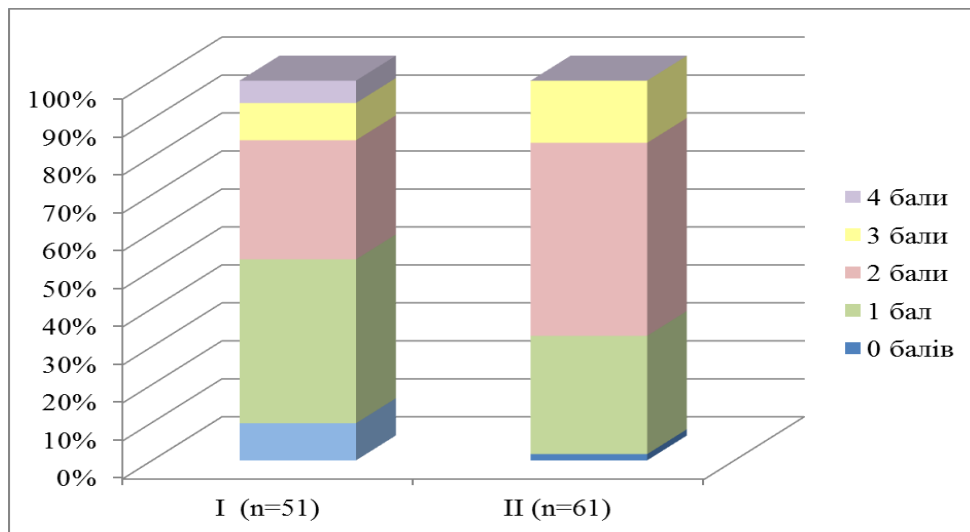


Рис. 4.3.1 Розподіл хворих за тяжкістю задишки в групах I і II

За результатами оцінки частоти скарг у підгрупах II А та II В, визначено, що найбільш поширеною в обох підгрупах була задишка (табл. 4.3.2). Також переважна більшість хворих обох підгруп страждали на кашель і виділення мокротиння (p < 0,05 для всіх показників). Проте суттєвих достовірних

відмінностей за жодною зі скарг між підгрупами II А та II В встановлено не було.

Таблиця 4.3.2

Частота основних скарг у підгрупах II А і II В

Показники, одиниці вимірювання	Підгрупа II А (n = 24)	Підгрупа II В (n = 37)	p
Кашель, n (P ± m %)	20 (83,3 ± 7,6)	32 (86,5 ± 5,6)	0,734
Мокротиння, n (P ± m %)	19 (79,2 ± 8,3)	27 (73,0 ± 7,3)	0,583
Задишка, n (P ± m %)	23 (95,8 ± 4,1)	37 (100,0 ± 0,0)	0,211

У підгрупах II А та II В також не було знайдено різниці при градації задишки за шкалою mMRC ($p > 0,05$ для будь-якої кількості балів) (рис. 4.3.2).

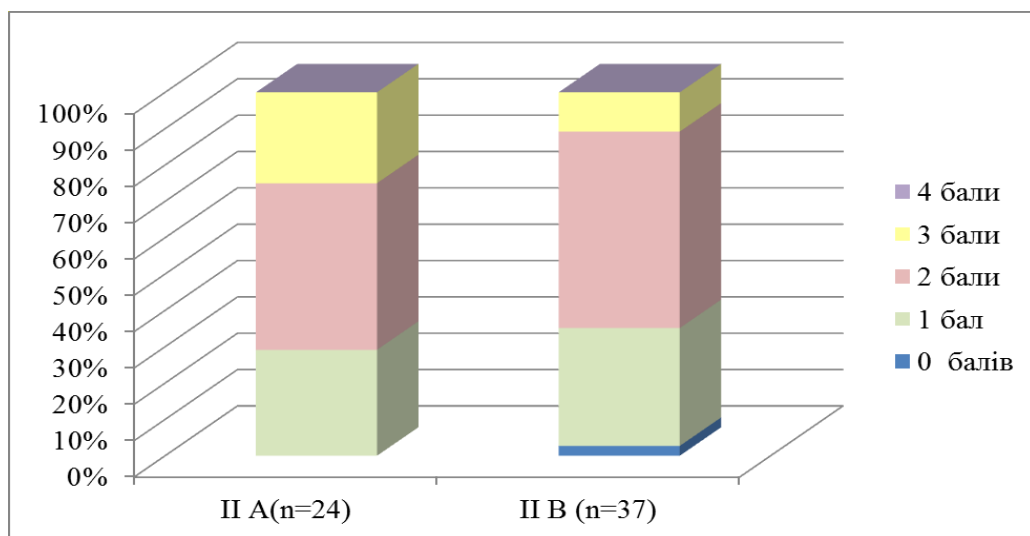


Рис. 4.3.2 Розподіл хворих за тяжкістю задишки в підгрупах II А і II В

Таким чином, у амбулаторних хворих на ХОЗЛ у період ремісії бальна оцінка задишки за шкалою mMRC навряд чи може бути інформативною при оцінці ризику госпіталізацій в наслідок загострення.

Тривалість захворювання була приблизно однаковою в групах I і II – 8,0 [3,0-17,0] та 11,0 [4,5-19,0] років відповідно ($p = 0,904$). Не було виявлено

значущої різниці між стажем захворювання і серед хворих підгруп II А та II В (8,0 [4,5-12,0] та 11,0 [3,0-19,0] років відповідно, $p = 0,259$). Ані відношення до куріння, ані стаж вживання тютюну не впливали на виникнення загострень ХОЗЛ (табл. 4.3.3).

Таблиця 4.3.3

Статус куріння у хворих груп I та II

Показники, одиниці вимірювання	Група I (n = 51)	Група II (n = 61)	p
Відношення до куріння:			
1) курці, n (P ± m %)	26 (51,0 ± 7,0 %)	30 (49,2 ± 6,4 %)	0,850
2) экс-курці, n (P ± m %)	19 (37,2 ± 6,8 %)	24 (39,3 ± 6,3 %)	0,687
3) ніколи не курили, n (P ± m %)	6 (11,8 ± 4,5 %)	7 (11,5 ± 4,1 %)	0,962
Індекс «п/р», Me [25 %-75 %]	34,0 [10,0-50,0]	40,0 [15,0-60,0]	0,402

Статистичне порівняння даних підгруп II А та II В також не виявило достовірного впливу активного чи пасивного тютюнокуріння на ймовірність госпіталізацій при загостренні ХОЗЛ. Значення індексу «п/р» теж суттєво не відрізнялися у підгрупах (табл. 4.3.4).

Таблиця 4.3.4

Статус куріння у хворих підгруп II А та II В

Показники, одиниці вимірювання	Підгрупа II А (n = 24)	Підгрупа II В (n = 37)	p
Відношення до куріння:			
1) курці, n ((P ± m) %)	14 ((58,3 ± 10,7) %)	16 ((43,2 ± 8,1) %)	0,250
2) экс-курці, n ((P ± m) %)	8 ((33,3 ± 9,6) %)	16 ((43,2 ± 8,1) %)	0,439
3) ніколи не курили, n ((P±m) %)	2 ((8,4 ± 5,6) %)	5 ((13,5 ± 5,6) %)	0,535
Індекс «п/р», Me [25%-75 %]	30,0 [8,0-45,0]	50,0 [25,0-60,0]	0,093

Таким чином можна припустити, що куріння тютюну, хоча й сприяє розвитку ХОЗЛ, але на виникнення загострень захворювання, рівно як і на їх тяжкість, впливає незначуще.

Групи I і II суттєво не відрізнялися за жодним з фізикальних показників, крім ЧДР, яка була значуще більшою в групі II (табл. 4.3.5).

Таблиця 4.3.5

Клінічні характеристики амбулаторних хворих на ХОЗЛ

Показники, одиниці вимірювання	Група I (n = 51)	Група II (n = 61)	p
ЧДР, Ме [25 %-75 %]	16,0 [14,0-19,0]	18,0 [16,0-22,0]	0,044
Ціаноз, n (P ± m %)	12 (23,5 ± 5,9)	13 (21,3 ± 5,2)	0,779
Ознаки емфіземи, n (M ± m %)	29 (58,9 ± 6,9)	35 (57,4 ± 6,3)	0,956
Сухі хрипи, n (P ± m %)	47 (92,2 ± 3,8)	55 (90,2 ± 3,8)	0,713
Вологі хрипи, n (P ± m %)	12 (23,5 ± 5,9)	11 (18,0 ± 4,9)	0,473
Крепітація, n (P ± m %)	3 (5,88 ± 3,3)	3 (4,92 ± 2,8)	0,821
Участь у диханні додаткової мускулатури, n (P ± m %)	12 (23,5 ± 5,9)	19 (31,2 ± 5,9)	0,370

Результати порівняння клінічних показників у підгрупах II А та II В дещо відрізнялися від даних, що були отримані для основних груп. За ЧДР та відсотком хворих, які мали ціаноз, ознаки емфіземи, хрипи або крепітацію, відмінності між підгрупами були статистично незначущими. Але частка пацієнтів із залученням додаткової мускулатури до акту дихання більш ніж у три рази була більшою в підгрупі II В порівняно з підгрупою II А, і такі відмінності були достовірними (табл. 4.3.6). Подібний результат уможливорює припущення, що серед даних фізикального обстеження тільки участь у диханні додаткової мускулатури може бути розглянутою у якості ймовірного предиктору тяжкого загострення ХОЗЛ.

Клінічні характеристики хворих на ХОЗЛ у підгрупах II А та II В

Показники, одиниці вимірювання	Підгрупа II А (n = 24)	Підгрупа II В (n = 37)	p
ЧДР, Ме [25 %-75]	18,0 [16,0-20,0]	19,0 [16,0-22,0]	0,716
Ціаноз, n (P ± m %)	3 (12,5 ± 6,8)	10 (27,0 ± 7,3)	0,176
Ознаки емфіземи, n (M ± m %)	14 (58,3 ± 10,0)	21 (56,8 ± 8,1)	0,903
Сухі хрипи, n (P ± m %)	22 (91,7 ± 5,6)	33 (89,2 ± 5,1)	0,751
Вологі хрипи, n (P ± m %)	6 (25,0 ± 8,8)	5 (13,5 ± 5,6)	0,254
Крепітація, n (P ± m %)	1 (4,2 ± 4,1)	2 (5,4 ± 3,7)	0,827
Участь у диханні додаткової мускулатури, n (P ± m %)	3 (12,5 ± 6,8)	16 (43,2 ± 8,2)	0,011

Важливим фактором обтяження перебігу ХОЗЛ у окремих індивідів є наявність супутньої патології [285, 286, 290]. Тому особлива увага у дисертаційній роботі була приділена дослідженню коморбідних станів у амбулаторних хворих на ХОЗЛ. Встановлено, що переважна більшість хворих – 77 осіб ((68,8 ± 4,4) %) – страждала принаймні ще на одне захворювання, а близько 60 % пацієнтів (64 особи) мали одночасно дві і більше хвороби, окрім ХОЗЛ. У цілому кількість підтверджених супутніх діагнозів серед досліджуваних пацієнтів коливалася від 0 до 8. При тому слід підкреслити, що мова йде саме про наявність верифікованих нозологічних форм, й при більш цілеспрямованому обстеженні кількість супутніх захворювань, вочевидь, була б ще більшою. При аналізі розподілу хворих за наявністю та кількістю коморбідних станів (рис. 4.3.3) привертає увагу, що відсоток хворих із двома й більше супутніми хворобами в групі II був майже в півтора раза більшим, ніж у групі I, але такі відмінності не були достовірними (p = 0,112). У цілому за загальною кількістю супутніх захворювань не було виявлено достовірних розбіжностей між основними групами дослідження.

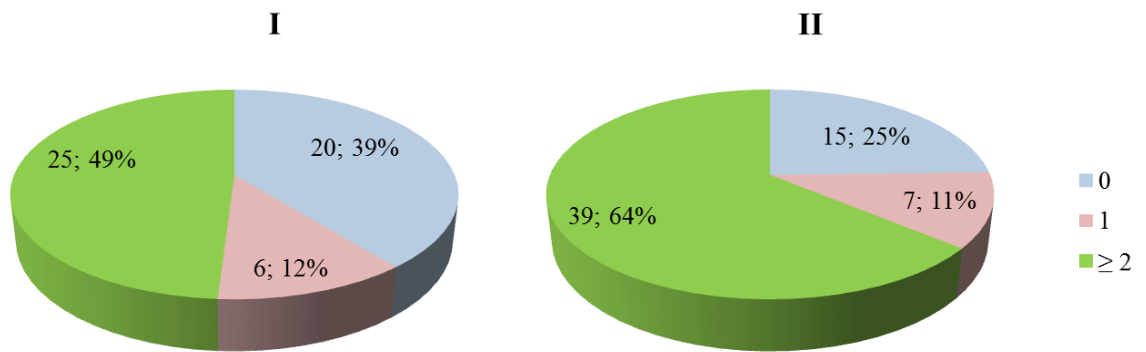


Рис. 4.3.3 Розподіл хворих у групах I і II за кількістю супутніх захворювань (n; %)

Аналогічні результати були отримані і в підгрупах IIА та IIВ. У кожній з них переважну більшість також склали особи із підтвердженими супутніми захворюваннями в анамнезі (рис. 4.3.4).

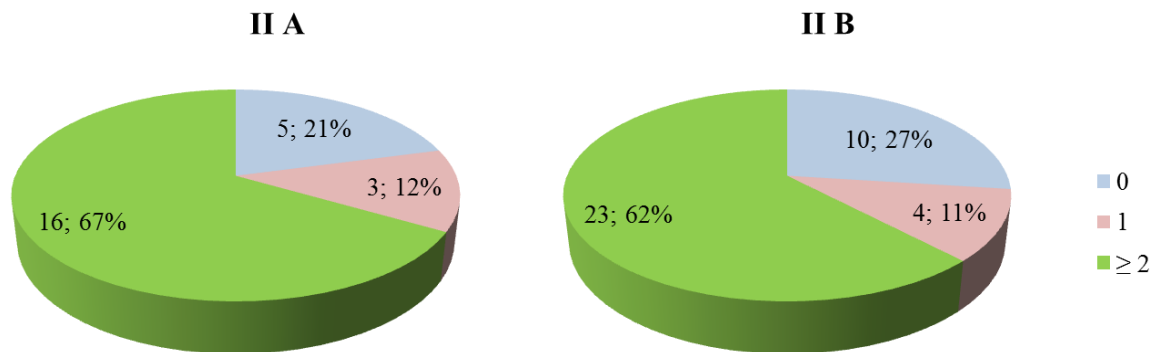


Рис. 4.3.4 Розподіл хворих у підгрупах II А і II В за кількістю супутніх захворювань (n; %)

Втім достовірних відмінностей у розподілі хворих за кількістю коморбідних станів між підгрупами II А та II В встановлено не було ($p > 0,05$). Таким чином, простий факт присутності супутньої патології не дозволяє думати про погіршення прогнозу виникнення потреби в госпіталізації через

загострення ХОЗЛ. Ймовірно, що в прогнозуванні перебігу несприятливих подій при ХОЗЛ варто враховувати не тільки кількісний, а й якісний склад коморбідних станів. Тому був проведений більш детальний аналіз таких показників у основних групах та підгрупах порівняння.

Виявлено, що кількість зареєстрованих випадків будь-якої супутньої патології була більшою в групі II (135) у зіставленні із групою I (107) (рис. 4.3.5). Однак медіанна кількість випадків на одного хворого не відрізнялася між групами ($p = 0,405$).

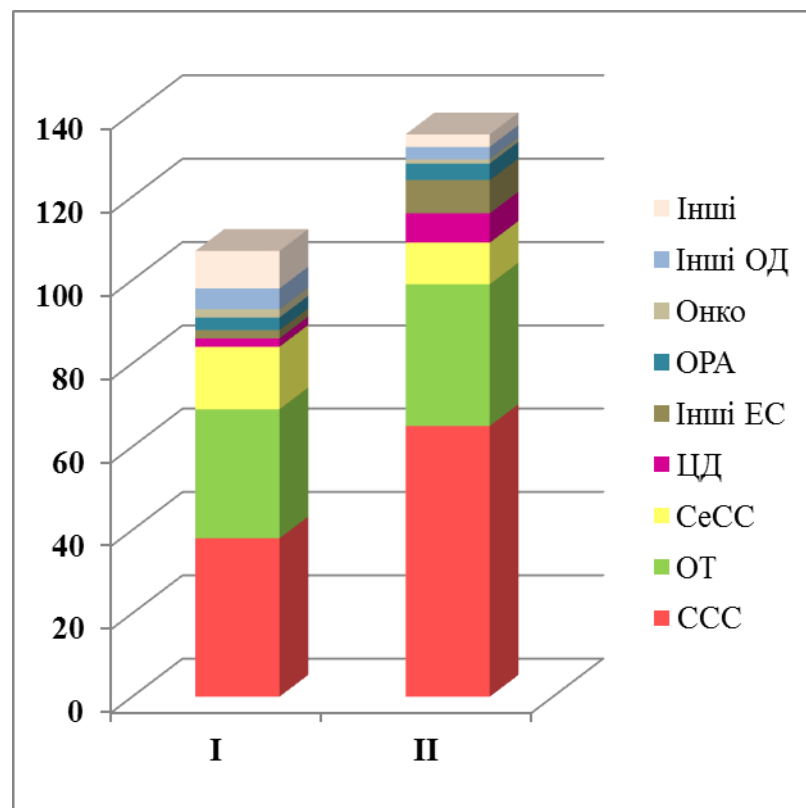


Рис. 4.3.5 Кількість випадків супутніх захворювань органів та систем у групах порівняння: CCC – захворювання серцево-судинної системи; OT – захворювання органів травлення; CeCC – захворювання сечостатевої системи; ЦД – цукровий діабет; Інші ЕС – інші захворювання ендокринної системи; ОРА – захворювання опорно-рухового апарату; Онко – злоякісні новоутворювання; Інші ОД – захворювання органів дихання, окрім ХОЗЛ; Інші – захворювання інших органів і систем

У обох основних групах дослідження найбільш розповсюдженими були захворювання системи кровообігу. Цей вид патології був діагностований у 21 хворого ($(41,2 \pm 6,9) \%$) групи I і у 40 ($(65,6 \pm 6,1) \%$) – у групі II, від 0 до 4 захворювань на пацієнта. Але в групі пацієнтів, що мали загострення у анамнезі, доля хворих із патологією серцево-судинної системи була достовірно більшою ($p = 0,010$). 15 ($(29,4 \pm 6,4) \%$) осіб у групі I і 25 ($(41,0 \pm 6,3) \%$) у групі II мали два і більше захворювання серцево-судинної системи одночасно ($p = 0,203$). Усього виявлено 38 випадків ($(35,51 \pm 4,36) \%$ від загальної кількості випадків у групі) ураження серцево-судинної системи у групі I та 65 ($(48,2 \pm 4,3) \%$) – у групі II ($p = 0,048$) (див. рис. 4.3.5).

Групи порівняння дещо відрізнялися за структурою патології системи кровообігу. Незважаючи на те, що в обох групах найбільш розповсюдженими були гіпертонічна хвороба та стабільна ІХС (у сумі $(84,2 \pm 5,9) \%$ епізодів ураження серцево-судинної системи у групі I та $(87,7 \pm 4,1) \%$ – у групі II, $p = 0,618$), у групі II був дещо меншим відсоток випадків гіпертонічної хвороби ($26 ((40,0 \pm 6,1) \%)$ проти $22 ((57,9 \pm 8,0) \%)$ у групі I, $p = 0,079$).

У той же час, у групі II було достовірно ($p = 0,033$) більше епізодів стабільної ІХС у порівнянні з групою I ($31 ((47,7 \pm 6,2) \%)$ та $10 ((26,3 \pm 7,1) \%)$ відповідно). За часткою решти нозологічних форм у структурі захворювань серцево-судинної системи серед груп I та II не було встановлено суттєвих відмін. Так, ізольований атеросклероз судин нижніх кінцівок зустрічався у двох ($(1,9 \pm 1,3) \%$) випадках у групі I та двох ($(1,5 \pm 1,0) \%$) – у групі II ($p = 0,471$); легеневе серце – один ($(1,0 \pm 1,0) \%$) та два ($(1,5 \pm 1,0) \%$) епізоди відповідно ($p = 0,694$); набуті вади серця – два ($1,9 \pm 1,3 \%$) та чотири ($(3,0 \pm 1,5) \%$) випадки, ($p = 0,610$); дилатаційна міокардіопатія була встановлена тільки в одному випадку ($(1,0 \pm 1,0) \%$) у групі I ($p = 0,369$). 17 осіб у групі I ($(33,3 \pm 6,6) \%$ від загальної кількості осіб у групі) та 35 ($(57,4 \pm 6,3) \%$) – у групі II ($p = 0,011$) мали мінімальні ознаки серцевої недостатності, що не розглядалася як окрема нозологічна форма, а була ускладненням певної патології органів кровообігу. Необхідно зауважити, що визначення наявності та

ступеня серцевої недостатності у хворих на ХОЗЛ було ускладнене через неможливість встановити первопричину задишки і зниження толерантності до фізичних навантажень. Тому вважатиметься досить доцільним призначення ехокардіографії всім хворим на ХОЗЛ з супутніми захворюваннями серцево-судинної системи. Таким чином, можна припустити, що наявність серцево-судинної патології, а саме стабільної ІХС та ознак серцевої недостатності, може розглядатися у якості значущого прогностичного фактору розвитку загострення ХОЗЛ.

Наступною за частотою серед амбулаторних хворих на ХОЗЛ була патологія органів травлення. Вона була верифікована у 21 ((41,2 ± 6,9) %) хворого групи I та у 23 ((37,7 ± 6,2) %) хворих групи II (p = 0,708). Відповідно 7 ((13,7 ± 4,8) %) та 10 ((16,4 ± 4,7) %) пацієнтів (p = 0,695) мали два і більше захворювання шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи. У цілому був зареєстрований 31 ((29,0 ± 4,4) %) від загальної кількості випадків у групі) епізод ураження системи травлення в групі I та 34 ((25,2 ± 3,8) %) випадки – у групі II (див. рис. 4.3.5), від нуля до чотирьох захворювань на особу. Структура патології органів травлення не відрізнялася у основних групах порівняння. Найбільш розповсюдженими в обох групах були хронічний гастрит (сім, (22,6 ± 7,5) %) випадків у групі I та вісім ((23,5 ± 7,3) %) – у групі II, p = 0,927) та хронічні ураження жовчного міхура (шість, (19,4 ± 7,1) % та дев'ять, (26,5 ± 7,6) % випадків відповідно, p = 0,497). Хронічний панкреатит (п'ять ((16,1 ± 6,6) %) і п'ять ((14,7 ± 6,1) %) випадків, p = 0,572), виразкова хвороба (п'ять ((16,1 ± 6,6) %) і п'ять ((14,7 ± 6,1) %) випадків, p = 0,572), хронічні ураження печінки (шість ((19,4 ± 7,1) %) і чотири ((11,8 ± 5,5) %), p = 0,307) та хронічний коліт (два ((6,5 ± 4,4) %) та три ((8,8 ± 4,9) %) випадки) зустрічалися приблизно з однаковою частотою в кожній з груп. Таким чином, суттєвого зв'язку будь-якої патології органів травлення з виникненням загострення ХОЗЛ встановлено не було.

Патологія сечостатевої системи була виявлена в 10 ((19,6 ± 5,6) %) обстежених групи I та у восьми ((13,3 ± 4,3) %) хворих групи II (p = 0,351), від 0

до 3 захворювань в однієї особи. Відповідно п'ять ($(9,8 \pm 4,2) \%$) та один ($(1,6 \pm 1,6) \%$) із досліджуваних ($p = 0,067$) мали дві і більше хвороби. Загальна кількість підтверджених випадків захворювань сечостатевої системи в групах порівняння не відрізнялася суттєво ($p = 0,093$) і становила 15 ($(14,0 \pm 3,4) \%$) у групі I та 10 ($(7,4 \pm 2,3) \%$) у групі II (див. рис. 4.3.5). Серед хворих з сечостатевою патологією переважали особи з ураженнями передміхурової залози (шість випадків ($(40,0 \pm 12,7) \%$) у групі I та 4 ($(40,0 \pm 15,5) \%$) – у групі II, ($p = 1,00$). По троє хворих у кожній з груп ($(20,0 \pm 10,3) \%$ та $(30,0 \pm 14,5) \%$) мали сечокам'яну хворобу ($p = 0,455$); по два ($(13,3 \pm 8,8) \%$ та $(20,0 \pm 12,7) \%$) – пієлонефрит; два пацієнти в групі I ($(13,3 \pm 8,8) \%$) та один ($(10,0 \pm 9,5) \%$) – у групі II мали кісти нирок. У двох жінок у групі I ($(13,3 \pm 8,8) \%$) була супутня гінекологічна патологія ($p = 0,652$). Отже, відсутність розбіжностей стосовно уражень сечостатевої системи між групами із загостреннями ХОЗЛ у анамнезі та без них, надає можливість припустити, що цей вид патології, хоча й не є рідким серед амбулаторних пацієнтів, але не впливає в них на прогноз перебігу захворювання.

Серед амбулаторних хворих на ХОЗЛ ураження інших органів та систем були значно рідшими (див. рис. 4.3.5), але відмінності й за цими показниками в окремих випадках були статистично значущими. Так, лише у трьох ($(5,8 \pm 3,3) \%$) хворих групи I було діагностовано ендокринну патологію, у той час як у групі II кількість таких осіб становила 15 ($(24,6 \pm 5,5) \%$). Тобто взагалі серед хворих із загостреннями у анамнезі було достовірно ($p = 0,007$) більше пацієнтів з будь-яким ураженням ендокринної системи. Загальна кількість випадків ендокринних захворювань також була відмінною і становила чотири ($(7,8 \pm 3,8) \%$) та 15 ($(24,6 \pm 5,5) \%$) у групах I та II ($p = 0,019$) відповідно. Щодо структури зареєстрованої ендокринної патології, то вона не відрізнялася суттєво у кожній групі. Так, половинну випадків становив цукровий діабет (два випадки у групі I ($(50,0 \pm 25,0) \%$) і сім ($(46,7 \pm 12,9) \%$) – у групі II, $p = 0,906$). Від захворювань щитоподібної залози страждали відповідно один ($(25,0 \pm 21,7)$) та чотири ($(26,7 \pm 11,4) \%$) хворих ($p = 0,728$). Згідно з даними амбулаторних

карт лише у одному випадку у групі I ($25,0 \pm 21,7$) та у чотирьох випадках ($26,7 \pm 11,4$) % у групі II був встановлений клінічний діагноз ожиріння. Цікаво, що за отриманими у даній дисертаційній роботі антропометричними даними, поширення цього порушення обміну має бути зареєстрованою значно частіше, ніж було відображено у медичній документації хворих. Порушення опорно-рухового апарату також не були частою знахідкою при аналізі амбулаторних карток хворих на ХОЗЛ. Всі сім випадків ураження (три – у групі I, $2,8 \pm 1,6$ % від усіх випадків супутніх захворювань) та чотири ($3,0 \pm 1,5$ %) у групі II, $p = 0,962$) були пов'язані або з артозами і артритами, або з грижами міжхребцевих дисків, або з травмами. У той же час жоден з хворих не був обстежений для виявлення остеопорозу. В групах I та II було зареєстровано відповідно п'ять ($4,8 \pm 2,1$ %) та три ($2,2 \pm 1,3$ %) випадки інших, ніж ХОЗЛ, уражень дихальної системи ($p = 0,277$). У цілому в обох групах був один зареєстрований випадок хронічного захворювання верхніх дихальних шляхів. Троє хворих мали туберкульоз у минулому, у трьох був задокументований спонтанний пневмоторакс, двоє пацієнтів перенесли абсцес легень. Щодо онкологічної патології, згідно з отриманими даними тільки троє з досліджуваних (два – $1,9 \pm 1,3$ % від всіх випадків захворювань) у групі I та один ($0,7 \pm 0,7$ %) у групі II) мали злоякісні новоутворювання ($p = 0,421$). При цьому у всіх них було діагностовано пухлини щлунково-кишкового тракту. Відсутність даних про можливу наявність раку легень свідчить, на нашу думку, про недостатню настороженість з цього приводу і відсутність заходів активного виявлення таких захворювань.

При вивченні результатів загальних аналізів анемія була встановлена у десяти із 112 обстежених пацієнтів. У групі I їх було сім ($13,7 \pm 4,8$ %) – шість з нормохромною та один – з гіпохромною анемією; у групі II – три ($4,9 \pm 2,8$ %) (два з нормохромною та один з гіпохромною анемією). Також у двох досліджуваних групи I ($3,9 \pm 2,7$ %) була виявлена поліцитемія. Для всіх даних стосовно «червоної» крові відмінності між основними групами порівняння не були достовірними ($p > 0,050$). Таким чином, за отриманими

даними наявність анемії навряд чи може розглядатися у якості можливого предиктору ХОЗЛ. Значення у прогнозуванні перебігу ХОЗЛ випадків поліцітемії було неможливо визначити через їх невелику численність у групі I та відсутність у групі II.

Структура наявної супутньої патології була окремо проаналізована для підгруп хворих, які мали загострення протягом минулого року (рис. 4.3.6). У підгрупі II B загальна кількість випадків супутньої патології (81) була дещо більшою, ніж у групі II A (54). Однак, кількість випадків на одного хворого в групах була майже однаковою ($p = 0,970$) та становила 2,0 [0,0-3,0] та 2,0 [1,0-4,0] відповідно. Як і в цілому в групі II, у кожній з підгруп найбільшу частку становила патологія системи кровообігу. У підгрупах II A і II B її частка була однаковою і майже дорівнювала половині – $(48,2 \pm 6,8) \%$ (26 випадків) та $(48,2 \pm 5,6) \%$ (39 випадків) відповідно, $p = 1,00$. На другому місці за розповсюдженістю виявилися хвороби органів травлення – 18 $((33,3 \pm 6,4) \%)$ та 16 $((19,8 \pm 4,4) \%)$ епізодів. Далі розмістилися захворювання сечостатевої системи (3 $((5,6 \pm 3,1) \%)$ та 7 $((8,6 \pm 3,1) \%)$ випадків, $p = 0,376$) та ендокринна патологія – 2 $((3,7 \pm 2,6) \%)$ та 13 $((16,1 \pm 4,1) \%)$ епізодів, $p = 0,021$. Значно менш численними були інші захворювання органів дихання (по 2 у підгрупі II A $((3,7 \pm 2,6) \%)$ та II B $((2,5 \pm 1,7) \%)$, $p = 0,526$). Патологія опорно-рухового апарату зустрічалася лише в підгрупі II B – 4 випадки $((4,9 \pm 2,4) \%)$, $p = 0,254$, а онкологічне захворювання було зареєстроване у 1 хворого $((1,9 \pm 1,8) \%)$ у підгрупі II A.

Таким чином, відсутність суттєвих розбіжностей у загальній структурі захворювань у підгрупах II A та II B не надає можливості припустити, що наявність патології будь-якої системи може бути розглянутою у якості предиктору потреби у госпіталізації у разі загострення.

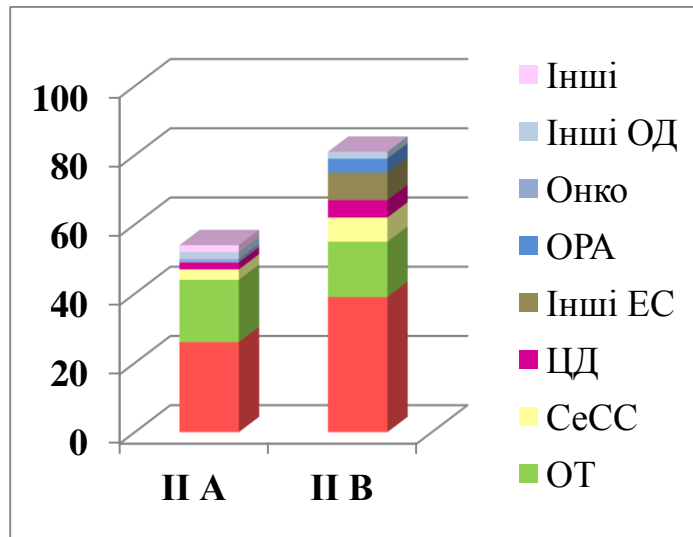


Рис. 4.3.6 Кількість випадків супутніх захворювань органів та систем у підгрупах II А та II В: ССС – захворювання серцево-судинної системи; ОТ – захворювання органів травлення; СеСС – захворювання сечостатевої системи; ЦД – цукровий діабет; Інші ЕС – інші захворювання ендокринної системи; ОРА – захворювання опорно-рухового апарату; Онко – злоякісні новоутворювання; Інші ОД – захворювання органів дихання, крім ХОЗЛ; Інші – захворювання інших органів і систем

При аналізі структури захворювань системи кровообігу не було встановлено відмін між II А та II В ($p > 0,05$ для кожної з нозологій) (рис. 4.3.7).

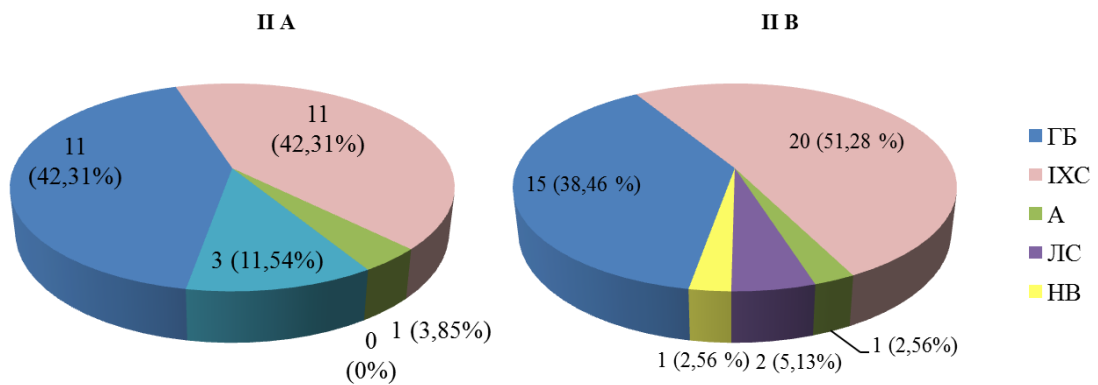


Рис. 4.3.7 Структура захворювань серцево-судинної системи в підгрупах II А та II В: ГБ – гіпертонічна хвороба; ІХС – ішемічна хвороба серця; А – атеросклероз судин нижніх кінцівок; ЛС – легеневе серце; НВ – набуті вади серця

Структура уражень органів травлення також не відрізнялася у підгрупах порівняння ($p > 0,05$ для кожної з нозологій) (рис. 4.3.8).

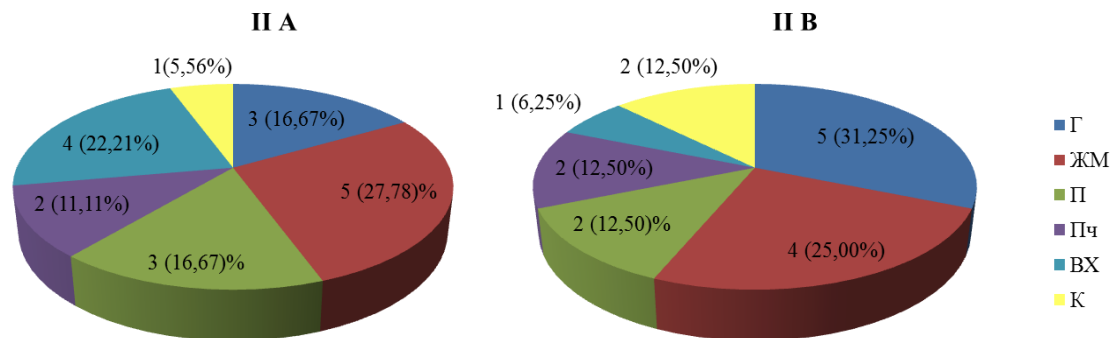


Рис. 4.3.8 Структура захворювань органів травлення в підгрупах II А та II В: Г – гастрити; ЖМ – захворювання жовчного міхура; П – ураження підшлункової залози; Пч – хвороби печінки; ВХ – виразкова хвороба; К – коліти

Зіставлення структури інших видів патології у підгрупах II А та II В не проводилося через дуже малу кількість випадків. Таким чином, отримані дані не дозволяють запропонувати використання наявності будь-якого з перелічених захворювань як прогностичного критерію для встановлення ймовірності госпіталізації через загострення ХОЗЛ.

Окремо було здійснено активне виявлення психологічних порушень за допомогою тестування за спеціальними опитувальниками. Встановлено, що відсоток осіб, які мали ознаки депресії, був у двічі більшим серед хворих на ХОЗЛ у групі II (21 особа (($34,4 \pm 6,1$) %)) у порівнянні з групою I (дев'ять осіб (($17,7 \pm 5,3$) %)) і такі відмінності були достовірними ($p = 0,046$) (рис. 4.3.9).

Схожі результати були отримані й для показників СТ: у групі I було 7 осіб (($13,73 \pm 4,82$) %) з ознаками цього розладу, у групі II – 18 (($29,51 \pm 5,84$) %), $p = 0,046$ (рис. 4.3.10).

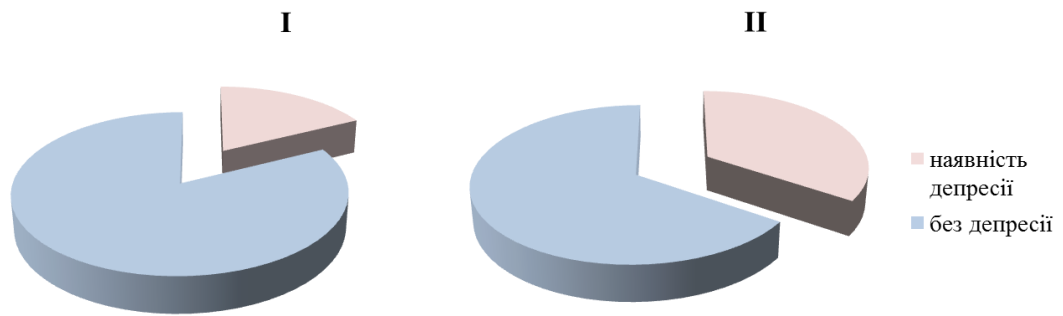


Рис. 4.3.9 Наявність депресії у хворих груп I і II

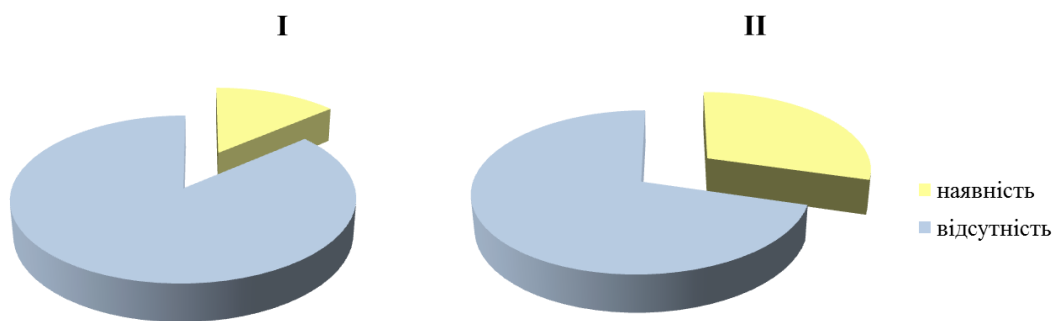


Рис. 4.3.10 Наявність СТ у хворих груп I і II

Але найбільш поширеною серед амбулаторних хворих на ХОЗЛ виявилася ОТ. Згідно з даними анкетування вона була виявлена серед 12 ((23,5 ± 5,9) %) пацієнтів у групі I та серед 32 ((52,5 ± 6,4) %) – майже кожного третього! – хворого в групі II ($p < 0,001$) (рис. 4.3.11).

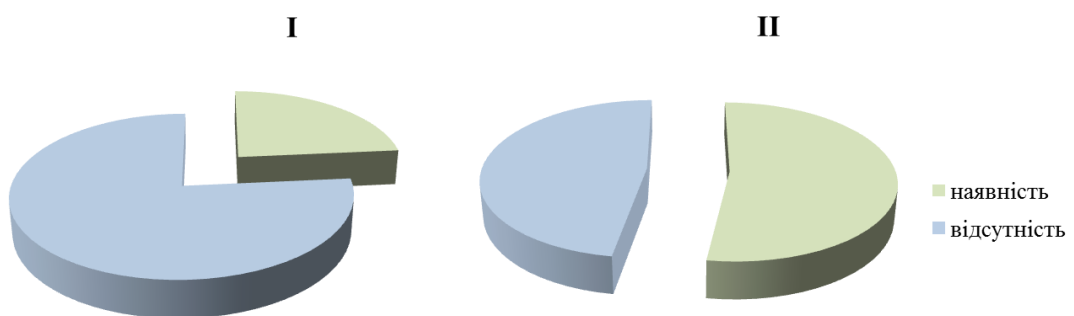


Рис. 4.3.11 Наявність ОТ у хворих груп I і II

При порівнянні результатів тестування за шкалою Beck відмінності між групами не були статистично значущими – 6,0 [5,0-8,0] балів у групі I та 6,0 [5,0-12,0] у групі II, $p = 0,345$. Аналогічні результати були отримані при аналізі результатів за шкалою Zung.

Навпаки, рівень СТ був достовірно вищим у групі II у порівнянні із групою I (26,0 [24,0-31,0] та 25,0 [23,0-27,0] балів відповідно, $p = 0,001$ (рис. 4.3.12).

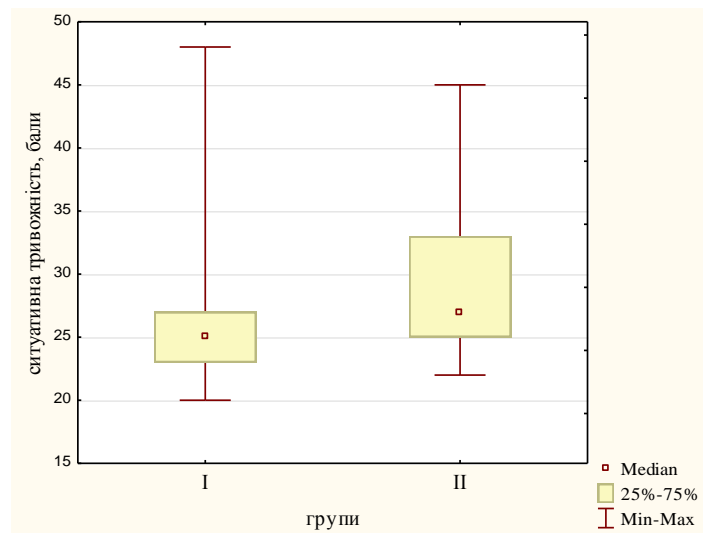


Рис. 4.3.12 Рівень СТ у групах I і II

Варто зазначити, що в обох групах зустрічалися як хворі з мінімальною кількістю балів за результатами тестування, так і особи з високим рівнем СТ.

Рівень ОТ в групах I та II теж відрізнявся значуще і склав відповідно 27,0 [25,0-33,0] та 32 [26,0-40,0] балів, $p = 0,003$. При цьому у обох групах був встановлений досить високий рівень коливань показника – від мінімально можливого до дуже високого (рис. 4.3.13).

Окремо були проаналізовані дані в підгрупах хворих із загостренням протягом минулого року в анамнезі. При вивченні поширення психологічних розладів у підгрупах II А та II В встановлено, що відсоток хворих із ознаками депресії становив $(29,2 \pm 9,3) \%$ (7 осіб) та $(37,8 \pm 8,0) \%$ (14 осіб) відповідно

($p = 0,486$); СТ зустрічалася у 6 ($(25,0 \pm 8,8)$ %) хворих у підгрупі II А та у 12 ($(32,4 \pm 7,7)$ %) пацієнтів у підгрупі II В ($p = 0,534$); ОТ була виявлена у 12 ($(50,0 \pm 10,2)$ %) осіб підгрупи II А та у 20 ($(54,1 \pm 8,2)$ %) – у підгрупі II В ($p = 0,694$).

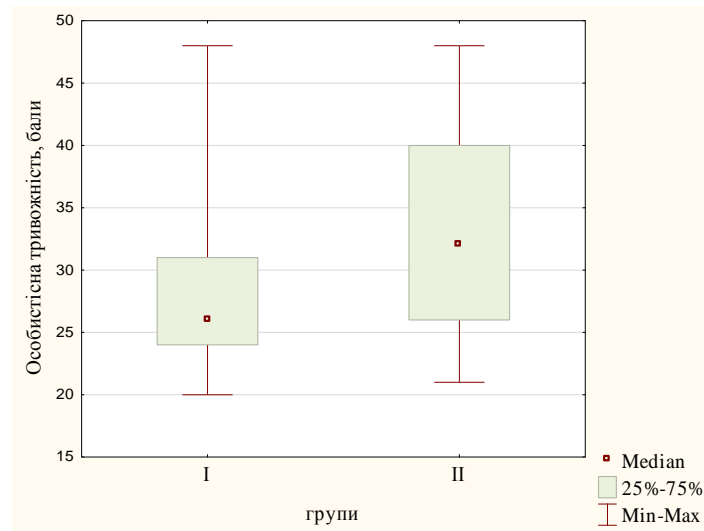


Рис. 4.3.13 Рівень ОТ в групах I і II

Тобто серед хворих, які були госпіталізовані внаслідок загострення, поширення психологічних розладів було дещо більшим, але такі відмінності не були статистично значущими. Рівень депресії, СТ та ОТ також не відрізнявся в підгрупах із різним статусом наявності госпіталізації в анамнезі (табл. 4.3.7).

Таблиця 4.3.7

Психологічні характеристики хворих на ХОЗЛ у підгрупах II А та II В

Показники, одиниці вимірювання	Підгрупа II А (n = 24)	Підгрупа II В (n = 37)	p
Рівень депресії за шкалою Векс Me [25 %-75], бали	7,0 [5,0-13,0]	6,0 [5,0-10,0]	0,875
Рівень СТ Me [25 %-75], бали	27,5 [26,0-31,5]	26,0 [25,0-34,0]	0,296
Рівень ОТ Me [25 %-75], бали	30,5 [24,0-41,5]	33,0 [26,0-40,0]	0,694

Таким чином можна припустити, що наявність будь-якого з відхилень (депресії, СТ або ОТ) може розглядатися у якості імовірного фактору ризику загострення ХОЗЛ. При тому для ОТ та СТ доцільно також застосування кількісної градації ознаки. У той же час ані поширення, ані ступень виразності психологічних розладів не збільшує ризик госпіталізації через загострення ХОЗЛ.

4.4 Використання показників функціонального стану дихальної системи для моделювання прогнозу перебігу ХОЗЛ

Відомо, що у хворих з тяжкою обструкцією повітроносних шляхів час видиху може збільшуватися, а експіраторний потік наприкінці маневру може бути настільки малим, що не фіксуватиметься спірометром. Тому при ХОЗЛ виконання тривалого форсованого маневру буває утрудненим, або зовсім неможливим у певної категорії хворих. У таких умовах іноді досить складно орієнтуватися на ФЖЄЛ, отже, він не завжди може бути відтвореним. Для того, щоб уникнути подібних труднощів, при виконанні обстеження пацієнтів у рамках цієї дисертаційної роботи поряд з традиційними показниками ФЗД також обчислювався $ОФВ_6$, для розрахунку якого, на відміну від ФЖЄЛ, не потрібно досягнення плато наприкінці форсованого маневру. Крім того, $ОФВ_6$ є краще відтворюваним, ніж ФЖЄЛ [40]. У всіх хворих в обох групах дослідження було встановлене принаймні мінімальне зменшення показників ФЗД у відношенні до належних величин по обструктивному або змішаному типу (табл. 4.4.1). Всі показники ФЗД були меншими у групі II у порівнянні з групою I, при чому для $ОФВ_1$, $ОФВ_6$ та $ФШВ_{50}$ такі відмінності уявилися статистично достовірними (див. табл. 4.4.1). Отже, саме ці показники можуть бути використані при подальшій побудові моделі прогнозування перебігу ХОЗЛ у стабільних амбулаторних хворих. При тому зниження $ОФВ_6$ є більш надійною ознакою, ніж змінення ФЖЄЛ.

Таблиця 4.4.1

Показники ФЗД в амбулаторних хворих на ХОЗЛ

Показники, Ме [25 %-75 %], % належних	Група I (n = 51)	Група II (n = 61)	p
ОФВ ₁	63,5 [42,8-73,2]	48,3 [33,2-65,0]	0,023
ОФВ ₆	60,2 [54,0-68,6]	53,5 [44,4-63,2]	0,032
ФЖЄЛ	88,5 [71,2-103,0]	83,2 [72,5-96,9]	0,214
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	54,0 [39,0-66,7]	48,4 [37,8-58,2]	0,226
ПШВ	53,4 [41,3-69,9]	45,4 [34,7-60,5]	0,156
ФШВ ₂₅	31,3 [16,1-53,2]	23,0 [12,6-39,4]	0,081
ФШВ ₅₀	22,6 [12,6-37,4]	16,3 [10,3-26,5]	0,038
ФШВ ₇₅	17,6 [13,0-26,5]	14,7 [11,4-21,7]	0,066

Однак за даними статистичного аналізу, жодний з таких показників не відрізнявся значуще у підгрупах II А та II В (табл.4.4.2).

Таблиця 4.4.2

**Показники ФЗД у підгрупах хворих на ХОЗЛ, що мали загострення
протягом минулого року**

Показники, Ме [25 %-75 %], % належних	Підгрупа II А (n = 24)	Підгрупа II В (n = 37)	p
ОФВ ₁	43,8 [30,7-67,8]	51,4 [38,4-64,3]	0,471
ОФВ ₆	53,5 [43,9-58,6]	53,5 [45,0-66,7]	0,733
ФЖЄЛ	89,2 [75,4-102,2]	82,8 [71,3-91,6]	0,297
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	45,1 [36,5-51,4]	51,4 [38,3-63,4]	0,215
ПШВ	36,9 [30,4-71,0]	50,2 [36,4-60,4]	0,290
ФШВ ₂₅	18,8 [11,9-34,9]	26,7 [12,6-39,4]	0,365
ФШВ ₅₀	13,5 [10,2-25,2]	16,5 [12,5-26,5]	0,324
ФШВ ₇₅	15,3 [11,8-23,8]	14,5 [10,8-20,6]	0,374

Тобто жоден з них навряд чи варто використовувати для прогнозування потреби у госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ.

Поява втоми ДМ є етапом ДН. Тому наступними даними, що підлягали статистичній обробці для характеристики функціонального стану органів дихання хворих, що брали участь у дослідженні, були показники оклюзійної пневмотонометрії. Хворі зі зниженим показником РІ тах склали переважну більшість як у групі I (47 осіб, $(92,2 \pm 3,8) \%$) так і у групі II (60 пацієнтів, $(98,4 \pm 1,6) \%$, $p = 0,113$). Показник РЕ тах також був знижений майже у всіх обстежених (у 48 осіб, $(94,1 \pm 3,3) \%$ у групі I та у 60, $(98,4 \pm 1,6) \%$ – у групі II, $p = 0,228$). При тому серйозні порушення як інспіраторного, так і експіраторного максимального статичного тиску досить часто зустрічалися серед хворих будь-якої стадії та групи ХОЗЛ. Отже, медіанні показники та значення верхнього та нижнього квартилів були дуже невеликими у порівнянні з належними величинами в обох групах дослідження (табл. 4.4.3). У групі II відповідні показники виглядали меншими, ніж у хворих із стабільним перебігом захворювання, але такі відмінності не були статистично значущими (див. табл. 4.4.3).

Таблиця 4.4.3

Показники втоми ДМ в амбулаторних хворих на ХОЗЛ

Показники, Ме [25 %-75 %], % належних	Група I (n = 51)	Група II (n = 61)	p
РІ тах	49,6 [31,3-60,7]	40,5 [24,5-53,9]	0,118
РЕ тах	44,2 [22,4-60,6]	37,1 [28,1-63,9]	0,646

При порівнянні РІ тах та РЕ тах у підгрупах II А та II В встановлено, що ці показники були в них майже однакові (табл. 4.4.4). Тобто малоімовірно, що ознаки втомлюваності ДМ у стабільних амбулаторних хворих значною мірою можуть впливати на виникнення загострень й на потребу в госпіталізації через

загострення ХОЗЛ. У той же час, дуже насторожують низькі показники P1 max та PE max майже у всіх досліджуваних пацієнтів з ХОЗЛ, навіть із мінімальними ознаками захворювання. Тому визначення провідного компонента в патогенезі розвитку втомлюваності ДМ є суттєвим для вибору адекватної лікувальної програми у пацієнтів з ХОЗЛ, перш за все для запобігання прогресування ДН.

Таблиця 4.4.4

Показники втоми ДМ в підгрупах амбулаторних хворих на ХОЗЛ, що мали загострення протягом минулого року

Показники, Ме [25 %- 75 %], % належних	Підгрупа II А (n = 24)	Підгрупа II В (n = 37)	p
P1 max	39,6 [23,8-53,9]	42,6 [27,4-55,1]	0,882
PE max	37,3 [20,8-52,5]	35,6 [29,3-65,8]	0,906

У групі I і в групі II був встановлений помірний негативний зв'язок між ступенем виразності задишки за шкалою mMRC та значеннями PE max ($R = -0,46$ та $R = -0,26$ відповідно). Проте в цьому дослідженні такої зв'язок виявився недостовірним ($p = 0,094$ та $p = 0,102$).

Основним наслідком функціональної неспроможності легень є ДН. У цьому дослідженні вона оцінювалася за даними пульсоксиметрії. При порівнянні результатів, з'ясовано, що у групі II було в більш ніж у півтори рази менше досліджуваних з нормальною SpO₂, ніж у групі I ($p = 0,001$). Серед хворих групи I переважну ($p < 0,001$) більшість (38 осіб) склали пацієнти з нормальною SpO₂. У той же час у групі II відсоток хворих з ознаками ДН та без неї був приблизно однаковим – 26 та 35 осіб відповідно, $p = 0,103$ (рис. 4.4.1).

Усі хворі в групі I, в яких був знижений показник SpO₂ (13 осіб), мали лише I-й ступень ДН. На відміну від них у групі II були присутні пацієнти і з I-м (24 особи), і з II-м (11 осіб) ступенем порушення функції дихання (див. рис. 4.4.1).

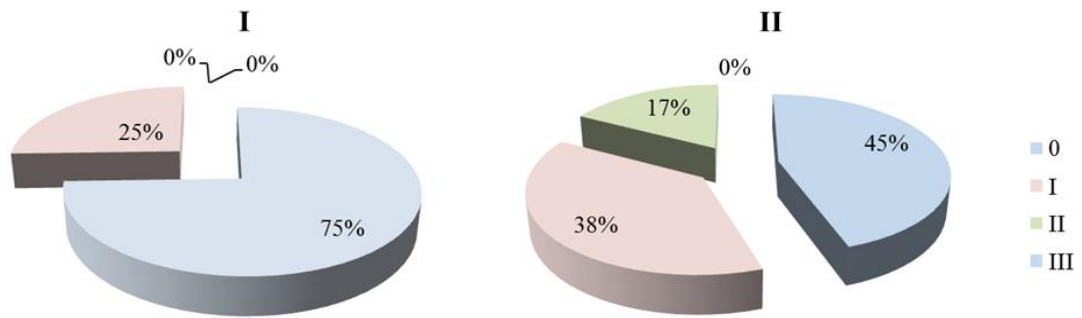


Рис. 4.4.1 Розподіл хворих у групах I і II за наявністю та ступенем ДН

Цілком зрозуміло, що досліджуваних з ознаками тяжкої ДН серед стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ не було. Що стосується зіставлення рівнів SpO_2 у групах, знайдений більш широкий діапазон коливань цього показника серед пацієнтів із загостреннями в анамнезі. В цілому, значення SpO_2 у групі II були достовірно ($p = 0,042$) нижчими (94,0 [90,0-97,0] %) у порівнянні з відповідними показниками у групі I (97,0 [94,5-98,0] %) (рис. 4.4.2).

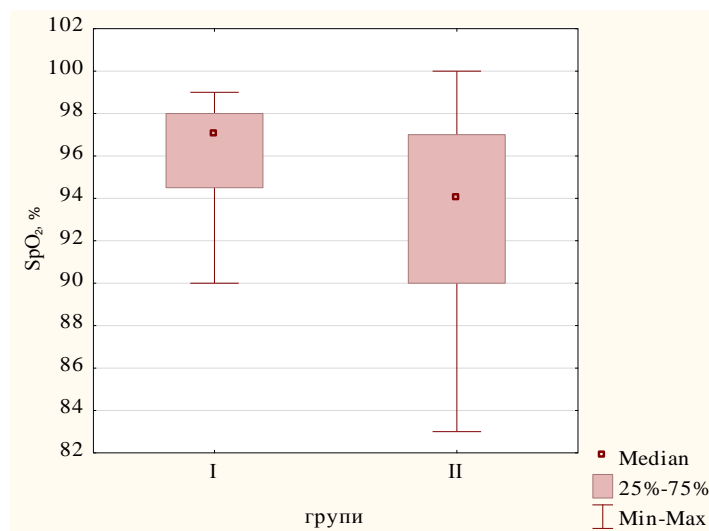


Рис. 4.4.2 Рівень SpO_2 у групах I і II

Такий результат дозволяє розглянути зниження SpO_2 у період ремісії у якості можливого предиктору загострень ХОЗЛ.

Проте при порівнянні медіанних значень та верхніх й нижніх кватілей SpO_2 у підгрупах II А (93,5 [90,0-97,0] %) та II В 95,50 [90,0-97,0] %) нами не було встановлено значущих відмінностей ($p = 0,690$) (рис. 4.4.3). Тобто виразність ДН не відрізнялася у тих, хто за важкістю стану був госпіталізований при загостренні ХОЗЛ протягом минулого року, й тих, хто лікувався при погіршенні амбулаторно. Таким чином, малоімовірно, що зниження SpO_2 має використовуватися у якості значущого прогностичного критерію виникнення потреби в госпіталізації у хворих на ХОЗЛ. При спробі знайти зв'язок між рівнем гіпоксії та іншими характеристиками функціонального стану дихальної системи в популяції досліджених у цілому, достовірної кореляції між жодними з показників встановлено не було ($p > 0,05$).

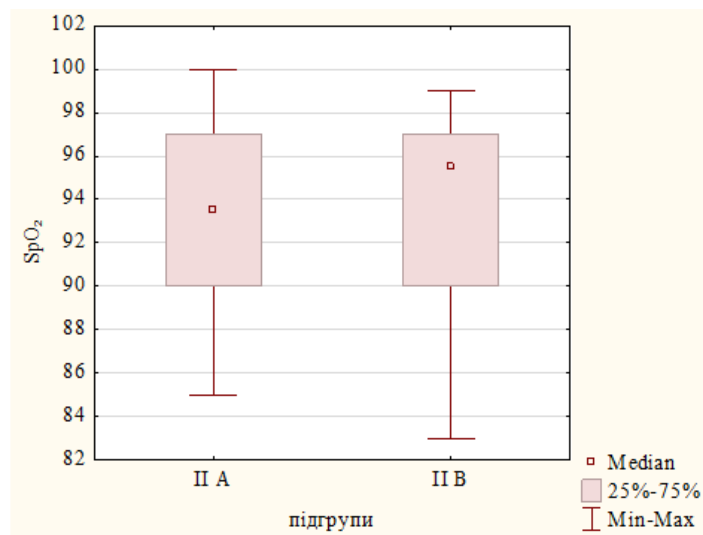


Рис. 4.4.3 Рівень SpO_2 у підгрупах II А і II В

Така ж картина виявилася при аналізі відповідних даних у групі I (табл. 4.4.5).

Але при обробці результатів обстеження в групі II був знайдений достовірний позитивний помірний зв'язок між SpO_2 та $ОФВ_1$ та достовірна помірна зворотна кореляція між рівнем SpO_2 та $PI\ max$. Негативний вірогідний зв'язок помірної сили між показником втомлюваності ДМ вдиху та рівнем кисню у крові зберігався також при аналізі даних у підгрупах II А та II В. Така

знахідка підтверджує припущення, що лише в певній категорії хворих на ХОЗЛ (за даними, що отримані в роботі – у хворих із загостренням у анамнезі) виразність гіпоксичної ДН пов'язана зі ступенем бронхіальної обструкції. У решти нестача кисню, скоріше за все, у першу чергу є наслідком порушення перфузії (можливо через пневмофіброз), а не вентиляції.

Таблиця 4.4.5

Кореляція між SpO₂ та іншими показниками функціонального стану дихальної системи в амбулаторних хворих на ХОЗЛ

Показник, % належних	Група I		Група II		Підгрупа II A		Підгрупа II B	
	R	p	R	p	R	p	R	p
ОФV ₁	0,40	0,143	0,43	0,030	0,43	0,186	0,49	0,073
ОФV ₆	0,22	0,515	0,33	0,161	0,36	0,382	0,32	0,340
ЖЄЛ	0,09	0,754	0,11	0,609	0,28	0,470	0,39	0,164
ІТ	0,28	0,439	0,25	0,257	0,24	0,527	0,33	0,254
ПШВ	0,48	0,064	0,26	0,227	0,33	0,680	0,13	0,190
ФШВ ₂₅	0,39	0,149	0,27	0,232	0,35	0,351	0,29	0,342
ФШВ ₅₀	0,37	0,173	0,22	0,315	0,24	0,542	0,30	0,318
ФШВ ₇₅	0,44	0,112	0,040	0,858	0,24	0,542	0,26	0,388
PI max	-0,22	0,513	-0,70	0,002	-0,61	0,000	-0,64	0,013
PE max	-0,19	0,504	-0,10	0,737	-0,60	0,400	-0,27	0,458

Отримані дані стосовно впливу втоми інспіраторної мускулатури на розвиток ДН потребують подальшого вивчення, оскільки, хоча за результатами, що отримані в цій роботі, зниження PI max не впливає на ймовірність розвитку загострення, але цілком можливо що підвищує ризик інших несприятливих подій при ХОЗЛ.

4.5 Оцінка виразності та виду системних запалених реакцій в амбулаторних хворих на ХОЗЛ з метою прогнозування перебігу захворювання

Під час проспективного дослідження усім пацієнтам наявність СЗР встановлювалася за допомогою неспецифічного, але дуже чутливого тесту – визначення рівня СРБ у венозній крові. В цілому у популяції досліджуваних цей показник коливався у дуже широких межах – від 0,86 до 21,21 мг/л. Тобто амбулаторні хворі на ХОЗЛ склали вельми різномірну групу: існували як пацієнти взагалі без ознак СЗР, так і ті, хто навіть поза загостренням мав дуже високий рівень СРБ в сироватці крові. При детальному аналізі за основними групами встановлено, що у кожній з них фігурували особи з рівнем СРБ, що перевищував нормальні референтні значення. Але в групі I таких хворих було лише 8 ((15,7 ± 5,1) %), у той час як у групі II вони становили більш, ніж половину – 31 особа ((50,8 ± 6,4) %). При чому розбіжності між групами за відсотковим складом були досить достовірними ($p < 0,001$) (рис. 4.5.1)

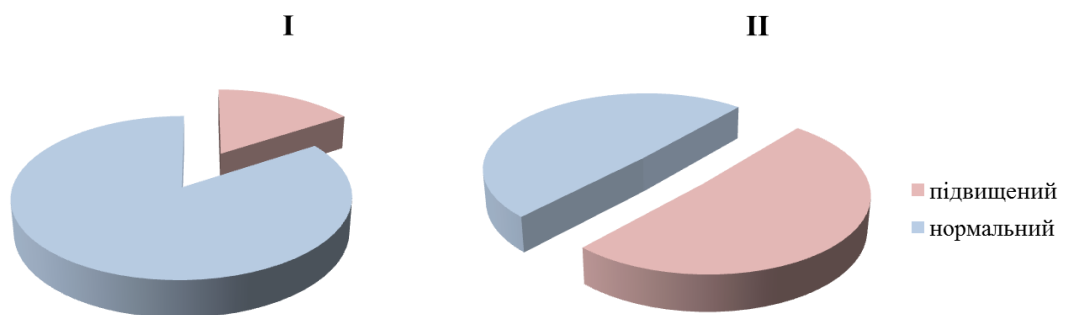


Рис. 4.5.1 Розподіл хворих у групах I і II за рівнем СРБ в сироватці крові

Що стосується медіанних та квартильних значень СРБ в основних групах дослідження, то вони не були критично високими в жодній з них. Але серед хворих, які мали загострення протягом минулого року, ці показники були

достовірно більшими у порівнянні з групою пацієнтів без загострень у анамнезі (табл. 4.5.1).

У цілому серед усіх обстежених було знайдено чотири хворих з лейкопенією (усі вони належали до групи I). Проте у всіх них зниження загальної кількості лейкоцитів було мінімальним й клінічно незначущим.

У той же час у 14 хворих був підвищений рівень лейкоцитів, що виглядало досить несподіваним, отже, всі пацієнти відповідно до критеріїв включення у дослідження не мали ані ознак загострення ХОЗЛ, ані будь-якого іншого гострого запального процесу.

Таблиця 4.5.1

Показники, що характеризують наявність та тип СЗР у групах порівняння

Показники, одиниці вимірювання	Група I (n = 51)	Група II (n = 61)	p
СРБ, Ме [25 %-75 %], мг/л	4,3 [2,9-6,3]	5,5 [3,0-10,9]	0,005
Лейкоцити, Ме [25 %-75 %], *10 ⁹ клітин/л	6,9 [5,7-7,8]	7,3 [6,3-8,4]	0,058
Тип СЗР:			
1) Нейтрофільний, n (P ± m %)	3 (5,9 ± 3,3)	6 (9,8 ± 3,8)	0,443
2) Еозинофільний, n (P ± m %)	1 (2,0 ± 1,9)	7 (11,5 ± 4,1)	0,052
3) Лімфоцитарний, n (P ± m %)	2 (3,9 ± 2,7)	2 (3,3 ± 2,3)	0,855

В групі II хворих з лейкоцитозом було у три рази більше (11 осіб, 18,0 ± 4,9 %), ніж у групі I (три особи, 5,9 ± 3,3 %), хоча така тенденція й не була достовірною (p = 0,053) (рис. 4.5.2).

При аналізі показників загальної кількості лейкоцитів у групах встановлено, що розбіжності між найменшими й максимальними значеннями не були суттєвими (від 3,2 до 9,6*10⁹ клітин/л у групі I та від 4,7 до 10,9*10⁹ клітин/л у групі II). Медіанні та квартильні значення також були майже однаковими для хворих обох груп.

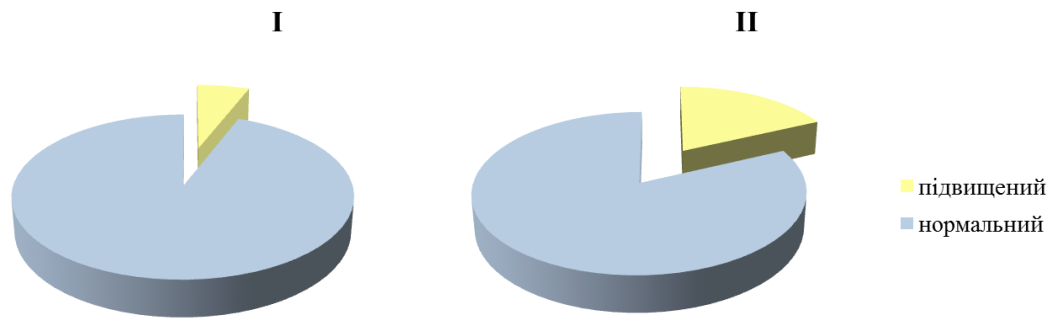


Рис. 4.5.2 Розподіл хворих у групах I і II за рівнем лейкоцитів у загальному аналізі крові

При розгляді поділу хворих за типом СЗР аномальної кількості ані моноцитів, ані базофілів не було виявлено в жодній з груп. Однаково малий відсоток хворих мав дещо підвищений рівень лімфоцитів у обох групах. У той же час у відсотковому вираженні серед хворих групи II було майже вдвічі більше осіб з нейтрофіліозом, та майже в шість (!) разів більше – зі збільшеною кількістю еозинофілів крові. Такі відмінності, хоча й не досягли межі статистичної значущості, але потребують подальшого вивчення в аспекті впливу на ймовірність загострення ХОЗЛ. Вони також надають можливість припустити існування окремих фенотипів СЗР у хворих на ХОЗЛ, що потребує принципово відмінного лікування. При тому і нейтрофіліоз, і еозинофілія далеко не завжди існують на тлі збільшення загальної кількості лейкоцитів.

Кожна із ознак, що зазначені вище, була окремо проаналізована та зіставлена із відповідним показником у підгрупах II А та II В. На перший погляд, відсоток хворих з підвищеним рівнем СРБ суттєво не відрізнявся серед хворих обох підгруп (11 осіб, $(45,8 \pm 10,2) \%$ – у II А та 20 осіб, $(54,1 \pm 8,2) \%$ – у II В, $p = 0,530$). Проте при аналізі абсолютних значень цього показника в підгрупах, встановлено, що пацієнти, які були госпіталізовані протягом минулого року через загострення ХОЗЛ, продемонстрували достовірно вищий рівень СРБ у порівнянні з тими, хто не потребував лікування у стаціонарі (табл. 4.5.2).

Показники, наявності та типу СЗР в підгрупах II А та II В

Показники, одиниці вимірювання	II А (n = 24)	II В (n = 37)	p
СРБ, Ме [25 %-75 %], мг/л	4,6 [2,9-6,6]	6,8 [4,5-12,0]	0,031
Лейкоцити, Ме [25 %-75 %], *10 ⁹ клітин/л	7,1 [6,0-7,9]	7,5 [6,6-8,4]	0,125
Тип СЗР:			
1) Нейтрофільний, n (P ± m %)	2 (8,3 ± 5,6)	4 (10,8 ± 5,1)	0,558
2) Еозинофільний, n (P ± m %)	1 (4,2 ± 4,1)	6 (16,2 ± 6,1)	0,151
3) Лімфоцитарний, n (P ± m %)	2 (8,3 ± 5,6)	0 (0,0 ± 0,0)	0,293

Стосовно частки осіб із підвищеною кількістю лейкоцитів у загальному аналізі крові, у підгрупі II В відсоток таких хворих був майже вдвічі більшим (вісім осіб, (21,6 ± 6,8) %), ніж у підгрупі II А (три особи, (12,5 ± 6,8) %). Проте такі відмінності не були статистично значущими (p = 0,365).

При зіставленні абсолютної кількості лейкоцитів, достовірних відмінностей у хворих підгруп знайдено не було (див. табл. 4.5.2). Також не виявлено вірогідних відмінностей за часткою хворих із тим чи іншим типом СЗР за даними загального аналізу крові. Проте серед хворих підгрупи II В відсоток осіб з еозинофілією був майже в 4 рази більшим, ніж у підгрупі II А.

Дані, що отримані в цьому підрозділі роботи, дозволяють розглянути підвищення рівня СРБ в сироватці крові у якості ймовірного клінічно значущого фактору при прогнозуванні можливості загострення у стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ. Також високий рівень сироваткового СРБ може бути потенціальним предиктором виникнення потреби в госпіталізації у разі дестабілізації перебігу ХОЗЛ. Виявлення можливих фенотипів захворювання відповідно до типу СЗР потребує подальшого досконального дослідження.

4.6 Вплив клініко-антропометричних та лабораторно-функціональних характеристик амбулаторних хворих на частоту загострень та госпіталізацій внаслідок загострення ХОЗЛ

Одними з ключових точок дисертаційної роботи були розвиток загострень і госпіталізацій у амбулаторних хворих на ХОЗЛ. Під час попередніх етапів цього розділу дослідження встановлені фактори, що, імовірно, мають значення при виникненні таких подій. У подальшому доцільним здалося вивчення впливу визначених предикторів на їх кількість. Для цього був проведений кореляційний аналізотриманого матеріалу.

Не було встановлено достовірного зв'язку між кратністю загострень або госпіталізацій та жодною з «традиційних» антропометричних характеристик: ані вік, ані зріст, ані маса тіла не корелювали з цими показниками ($p > 0,05$ для всіх ознак). Стать хворих ніякою мірою не впливала на кількість епізодів погіршення стану в минулому році серед амбулаторних хворих на ХОЗЛ. Також не був виявлений вірогідний вплив ІМТ на показники, що вивчалися. У той же час ІМТВЖ достовірно негативно корелювала с кількістю загострень ($R = -0,37$, $p < 0,001$), але недостовірно негативно – з кількістю госпіталізацій через загострення ($R = -0,20$, $p = 0,056$) у амбулаторних хворих на ХОЗЛ (рис. 4.6.1).

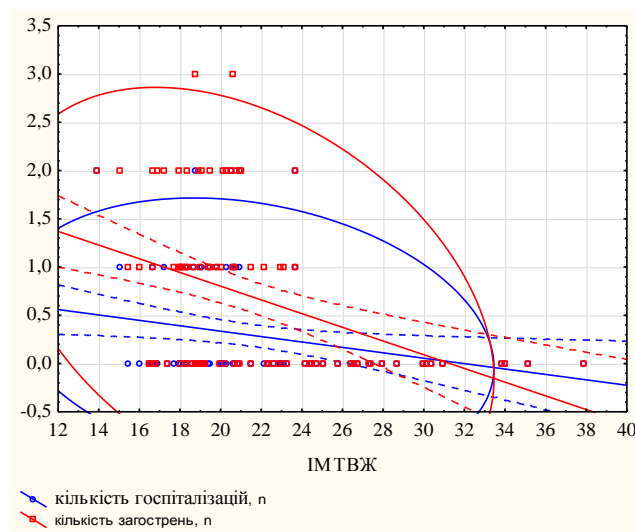


Рис. 4.6.1 Зв'язок між ІМТВЖ та кількістю загострень ХОЗЛ

Встановлений негативний помірний достовірний зв'язок між % МТ та числом загострень ($R = -0,41$, $p < 0,001$) і числом госпіталізацій ($R = -0,49$, $p < 0,001$) (рис. 4.6.2).

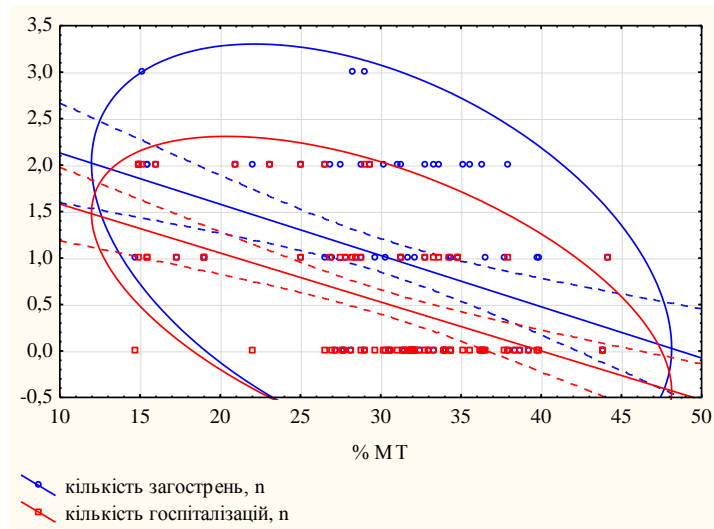


Рис. 4.6.2 Зв'язок між % МТ та кількістю загострень і госпіталізацій

На противагу, % ЖТ позитивно статистично значуще корелював з кількістю погіршень стану ($R = 0,23$, $p = 0,016$) й кількістю госпіталізацій через загострення в минулому році ($R = -0,41$, $p < 0,001$). Такі результати надають можливість припустити, що найважливішими серед антропометричних показників у прогнозуванні не тільки виникнення, а й частоти несприятливих подій при ХОЗЛ є ІМТВЖ, % МТ та % ЖТ. Зниження ІМТВЖ, і особливо % МТ, призводять до збільшення кількості загострень ХОЗЛ, а низки значення % МТ ще й підвищують частоту надходжень до стаціонару через загострення захворювання. У той же час підйом відсотка ЖТ також, скоріше за все, негативно впливатиме на кількість епізодів обох несприятливих подій у стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ. Частота загострень була прямо, помірно ($R = 0,27$) і достовірно ($p = 0,004$) пов'язана зі стадією захворювання. Проте кількість госпіталізацій через загострення дуже слабо ($R = 0,05$) й статистично незначуще ($p = 0,581$) корелювала зі стадією ХОЗЛ.

Стосовно анамнезу ХОЗЛ, у цій роботі не було встановлено статистично значущого зв'язку між ключовими точками дослідження та тривалістю захворювання ($p > 0,05$ для обох показників).

Жоден з показників анамнезу життя, таких як тютюнове навантаження та загальна кількість супутніх захворювань, також значуще не впливав ані на кількість загострень, ані на кількість потраплянь у стаціонар протягом попереднього року ($p > 0,05$ для всіх показників).

Навпаки, рівень СТ помірно позитивно ($R = 0,29$) та достовірно ($p = 0,002$) корелював з кількістю загострень у минулому році, а ступінь виразності ОТ – не тільки з кількістю загострень ($R = 0,29$, $p = 0,002$), а ще й з кількістю надходжень до стаціонару ($R = 0,23$, $p = 0,015$).

Серед клінічних ознак, що мали кількісні значення, достовірний ($p = 0,030$), але слабкий ($R = 0,21$) кореляційний зв'язок у хворих на ХОЗЛ був встановлений тільки між рівнем задишки за шкалою mMRC та частотою загострень у минулому році. С кількістю госпіталізацій цей показник пов'язаний не був.

Ані ЧДР, ані ЧСС під час огляду достовірно не корелювали з жодним з несприятливих подій у перебігу ХОЗЛ ($p > 0,05$ для кожного з показників).

Наступними даними, що підлягали кореляційному аналізу, були характеристики функціонального стану дихальної системи. Встановлено, що значення абсолютно кожного з показників ФЗД були зворотно достовірно слабо (ФЖЄЛ % $-R = -0,20$; ПШФ % $-R = -0,21$; ФШВ₂₅ % $-R = -0,22$, ФШВ₅₀ % $-R = -0,24$; ФШВ₇₅ % $-R = -0,21$), або помірно (ОФВ₁ % $-R = -0,26$) пов'язані з частотою загострень ХОЗЛ протягом минулого року ($p < 0,05$ для всіх ознак). Але найбільш суттєвою була помірна вірогідна негативна залежність між цим параметром та ОФВ₆ % ($R = -0,31$, $p = 0,014$) (рис. 4.6.3).

Навпаки, при вивченні кореляційних зв'язків між характеристиками втомлюваності ДМ (PE max %, PImax %), ознаками ДН (SpO₂) та кількістю епізодів загострення ХОЗЛ протягом минулого року, достовірної залежності встановлено не було ($p > 0,05$ для кожного з показників).

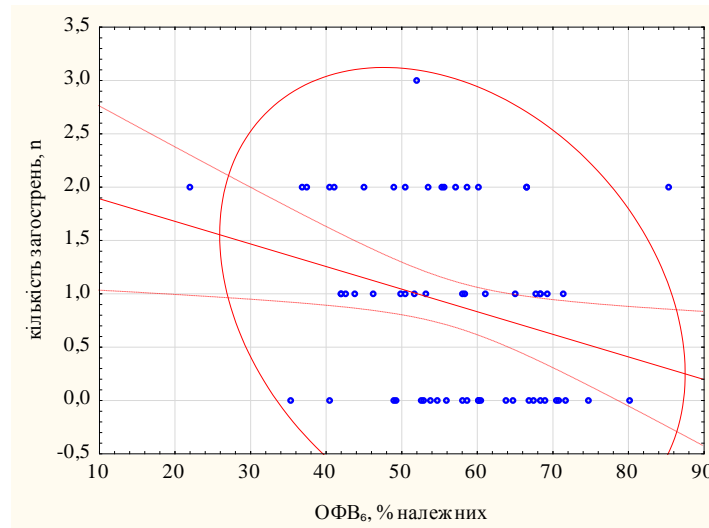


Рис. 4.6.3 Зв'язок між ОФВ₆ % та кількістю загострень і госпіталізацій через загострення в анамнезі в амбулаторних хворих на ХОЗЛ

Жоден з показників ФЗД, втомленості ДМ або SpO₂ не був пов'язаний достовірно з частотою госпіталізацій внаслідок загострення ХОЗЛ ($p > 0,05$ для кожного).

Була виявлена пряма помірною достовірною кореляція між рівнем СРБ й частотою загострень протягом минулого року ($R = 0,28$, $p = 0,003$), а також кількістю потраплянь у лікарню через погіршення перебігу ХОЗЛ ($R = 0,34$, $p < 0,001$) (рис. 4.6.4).

Рівень лейкоцитів у венозній крові хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу слабо корелював з частотою загострень захворювання ($R = 0,18$, $p = 0,053$) і слабо, але достовірно ($R = 0,23$, $p = 0,015$) був пов'язаний з кількістю госпіталізацій протягом минулого року.

Таким чином, проведений кореляційний аналіз дозволяє припустити, що найзначущими серед клініко-анамнестичних та функціональних характеристик хворих у прогнозуванні частоти загострень ХОЗЛ, є стадія захворювання, рівень СТ або ОТ, виразність задишки за шкалою mMRC, значення показників ФЗД, особливо ОФВ₆, рівень СРБ та лейкоцитів у венозній крові у стабільну фазу захворювання.

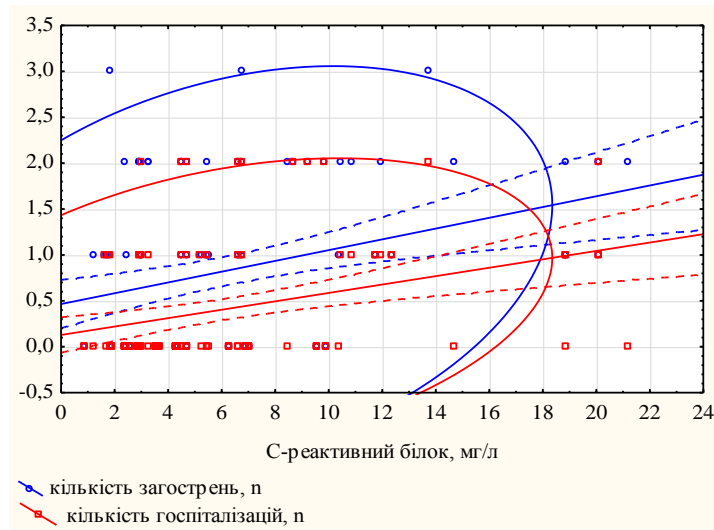


Рис. 4.6.4 Зв'язок між рівнем СРБ та кількістю загострень і госпіталізацій через загострення в анамнезі в амбулаторних хворих на ХОЗЛ

На частоту виникнення потреби у госпіталізації при загостренні ХОЗЛ, окрім зазначених вище антропометричних показників, впливатиме рівень ОТ та СРБ у венозній крові. Визначення кількісних градацій кожної з перелічених ознак у стабільних хворих на ХОЗЛ виглядає дуже доцільним при побудові прогностичної моделі перебігу захворювання.

4.7 Розробка моделі прогнозування ймовірності загострення та госпіталізації через загострення у стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ за допомогою інформативних антропометричних, клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних параметрів

Проведений статистичний аналіз дозволив виділити низку антропометричних, клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних характеристик, за якими групи із загостреннями у анамнезі та без них найбільшим чином відрізнялися. Вочевидь, що зміни у таких параметрах потенційно можуть підвищувати ризик виникнення загострень в амбулаторних хворих на ХОЗЛ. На підставі отриманих даних для виявлених інформативних

кількісних ознак для застосування із прогностичною метою, були методом квантільного аналізу виділені діапазони коливань, а потім встановлені критичні значення. Насамперед були оцінені антропометричні ознаки (табл. 4.7.1).

Для ІМТ та ІМТВЖ був прийнятий діапазон коливань у $0,5 \text{ кг/м}^2$, для % МТ – 5 %. Під час аналізу встановлено, що критичним для ІМТ було зниження показника менше 18 кг/м^2 , яке збільшувало шанси виникнення загострення майже у 14 разів. Падіння ІМТВЖ нижче критичного значення підвищувало шанси загострення у 12 разів, а зменшення % МТ нижче 30 призводило до восьмикратного примноження імовірності загострення.

Таблиця 4.7.1

Критичні значення кількісних антропометричних ознак, які збільшують ризик загострення ХОЗЛ у стабільних амбулаторних пацієнтів

Ознаки та їх критичні значення	Градації	OR [95 % CI]	χ^2
ІМТ < 18 кг/м^2	так	13,82 [3,06-62,40]	17,05
	ні	0,07 [0,02-0,33]	
ІМТВЖ < 16 кг/м^2	так	12,24 [1,53-97,79]	8,49
	ні	0,08 [0,01-0,65]	
% МТ < 30%	так	8,34 [2,92-23,85]	18,71
	ні	0,12 [0,04-0,34]	

Серед вагомих клініко-анамнестичних діагностичних ознак були як кількісні показники, для яких також були встановлені критичні значення, так і якісні характеристики, у яких оцінювалася їх наявність або відсутність (табл. 4.7.2).

Для кожної з кількісних характеристик обраний діапазон коливань дорівнював одиниці. Найбільш значущими для прогнозу виникнення загострення ХОЗЛ уявилося підвищення рівню СТ або ОТ більше за критичні значення, яке примножувало шанси несприятливої події у більше, ніж п'ять та

чотири разів відповідно. Майже у чотири рази збільшувала імовірність погіршення перебігу захворювання наявність супутньої ІХС, а серцева недостатність подвоювало шанси загострення ХОЗЛ. При тому прогностична значущість кожної з діагностичних ознак, що перелічені вище, була статистично достовірною (див. табл. 4.7.2).

Таблиця 4.7.2

Критичні значення клініко-анамнестичних діагностичних ознак, що збільшують ризик загострення ХОЗЛ у стабільних амбулаторних пацієнтів

Ознаки та їх критичні значення	Градації	OR [95 % CI]	χ^2
Бал mMRC ≥ 1	так	6,52 [0,74-57,76]	0,00
	ні	0,15 [0,02-1,35]	
ЧДР ≥ 19	так	1,05 [0,38-2,90]	0,01
	ні	0,95 [0,34-2,61]	
Наявність стабільної ІХС	так	3,97 [1,69-9,32]	10,58
	ні	0,25 [0,10-0,59]	
Наявність серцевої недостатності	так	2,69 [1,24-5,83]	6,46
	ні	0,37 [0,17-0,80]	
Рівень ОТ > 27 балів	так	4,05 [1,84-8,93]	12,58
	ні	0,25 [0,11-0,54]	
Рівень СТ > 27 балів	так	5,70 [2,22-14,62]	14,56
	ні	0,18 [0,07-0,45]	

У той же час наявність задишки будь-якої ступені виразності, так само як і збільшення ЧДР вище критичних значень, не призводило до достовірного зростання шансів розвитку загострення ХОЗЛ. Тому дані клінічні ознаки навряд чи доцільно використовувати при побудові прогностичної моделі перебігу даного захворювання, принаймні поза його загостренням.

Доведено, що навіть при середньо тяжкої ступені ХОЗЛ шанси загострення захворювання достовірно збільшуються у 9,5 разів (табл. 4.7.3).

Проте визначення стадії ХОЗЛ ґрунтується на дуже широкому інтервалі значень показників ФЗД. Тому при квантільному аналізі характеристик був обраний діапазон коливань у 10 % належних. Критичними як для ОФВ₁, так і для ОФВ₆, уявилися значення нижче 60 %. Такий результат підтверджує, що пацієнти, які відносяться до групи ХОЗЛ II, уявляють собою різнорідну популяцію в аспекті імовірності виникнення загострень. Падіння обох показників ФЗД у стабільних хворих на ХОЗЛ нижче за критичні значення, майже потроює шанси загострення, при чому достовірно.

Таблиця 4.7.3

Критичні значення характеристик функціонального стану дихальної системи, які збільшують ризик загострення ХОЗЛ

Ознаки та їх критичні значення	Градації	OR [95 % CI]	χ^2
Стадія ХОЗЛ II й більше	так	9,55 [1,13-80,41]	6,12
	ні	0,10 [0,01-0,88]	
ОФВ ₁ < 60 % належних	так	2,91 [1,33-6,34]	7,40
	ні	0,34 [0,16-0,75]	
ОФВ ₆ < 60 % належних	так	2,89 [1,11-8,36]	3,95
	ні	0,35 [0,12-0,89]	
SpO ₂ < 94 %	так	5,44 [1,06-28,01]	4,69
	ні	0,18 [0,04-0,95]	

Для аналізу впливу рівня SpO₂ на можливість загострення ХОЗЛ був обраний діапазон коливань показника в 1 %. Зниження SpO₂ нижче критичного рівня призводило до 5-кратного збільшення шансів загострення ХОЗЛ. Проте мінімальне значення довірчого інтервалу для цього показника дуже незначуще

відрізняється від одиниці, тому клінічна значущість рівня SpO₂ для прогнозування перебігу ХОЗЛ підлягає подальшому уточненню.

Серед ознак СЗР найбільш значущими у прогнозуванні перебігу ХОЗЛ були визначені підвищення рівню СРБ та загальної кількості лейкоцитів крові. Діапазон коливань показників становив 1 мг/л та 0,5*10⁹ клітин/л відповідно. СРБ > 5 мг/л достовірно підвищує шанси загострення ХОЗЛ більш, ніж у 3 рази. У той же час, при досягненні загальної кількості лейкоцитів критичного рівня, шанси виникнення загострення збільшуються незначуще (табл. 4.7.4).

Таблиця 4.7.4

Критичні значення ознак СЗР, які збільшують ризик загострення ХОЗЛ

Ознаки та їх критичні значення	Градації	OR [95 % CI]	χ^2
Плазмовий СРБ > 5 мг/л	так	3,46 [1,57-7,61]	9,82
	ні	0,29 [0,13-0,64]	
Лейкоцити крові > 9*10 ⁹ клітин/л	так	3,52 [0,92-13,40]	3,75
	ні	0,28 [0,07-1,08]	

Далі були встановлені інформативність та діагностична значущість кожної з обраних характеристик. Серед антропометричних ознак, кожен з показників принаймні удвічі перевищував порогові значення інформативності. ДК для всіх характеристик також були вагомими, хоча й поодиночі не досягали встановленої граничної суми (табл. 4.7.5). Складання ДК для критичних значень ІМТ та ІМТВЖ дозволяла досягти 99 % точності прогнозу виникнення загострень ХОЗЛ.

Значущими уявилися наявність супутньої ІХС, перевищення рівню критичних значень СТ або ОТ, хоча арифметичне складання ДК цих параметрів не дозволило здобути 13-ти балів. У той же час інформативність рівню задишки та ЧДР, а також наявності серцевої недостатності, не досягла прийнятих граничних значень, а ДК деяких з показників дорівнював нулю (табл. 4.7.6).

Таблиця 4.7.5

Діагностична значущість антропометричних параметрів, які підвищують ризик загострення ХОЗЛ у стабільних амбулаторних пацієнтів

Ознаки та їх критичні значення	Градації	ДК	I _j	I
ІМТ < 18 кг/м ²	так	10	1,61	1,93
	ні	-2	0,32	
ІМТВЖ < 16 кг/м ²	так	10	0,89	0,98
	ні	-1	0,09	
% МТ < 30%	так	7	1,32	1,70
	ні	-2	0,38	

Таблиця 4.7.6

Діагностична значущість клініко-анамнестичних ознак, які підвищують ризик загострення ХОЗЛ у стабільних амбулаторних пацієнтів

Прогностичні ознаки та їх критичні значення	Градації	ДК	I _j	I
Бал mMRC ≥ 1	так	0	0,00	0,33
	ні	-8	0,33	
ЧДР ≥ 19	так	0	0	0,00
	ні	0	0	
Наявність ІХС	так	4	0,59	0,89
	ні	-2	0,30	
Наявність серцевої недостатності	так	2	0,24	0,48
	ні	-2	0,24	
Рівень ОТ > 27 балів	так	3	0,51	1,01
	ні	-3	0,50	
Рівень СТ > 27 балів	так	5	0,85	1,19
	ні	-2	0,34	

Отже при подальшій побудові моделі прогнозування перебігу ХОЗЛ у стабільних амбулаторних пацієнтів такі характеристики навряд чи будуть корисними.

Внесок у прогнозування ризику виникнення загострення ХОЗЛ переважної більшості показників, що характеризували функціональний стан дихальної системи, був хоча й статистично значущим, але не таким помітним як для більшості інших ознак (табл. 4.7.7). Найбільш суттєву вагу мало зниження $SpO_2 < 94\%$. Інформативність ознаки удвічі перевищувала встановлену граничну відмітку. Проте досягнення обома показниками ФЗД своїх критичних значень характеризувалося низким ДК. Навіть арифметичне сумування ДК усіх показників ФЗД не дозволяло робити висновок про достатність наявної інформації для прийняття рішення відносно імовірності розвитку загострення ХОЗЛ. Тому порушення ФЗД хоча й є важливим для оцінки поточного стану хворих, але у визначенні ризику можливих загострювань захворювання має лише допоміжне значення.

Таблиця 4.7.7

Діагностична значущість характеристик функціонального стану дихальної системи, які підвищують ризик загострення ХОЗЛ у стабільних амбулаторних пацієнтів

Ознаки та їх критичні значення	Градації	ДК	I _j	I
Стадія ХОЗЛ II й більше	так	1	0,06	0,60
	ні	-9	0,54	
ОФВ ₁ < 60 % від належних	так	2	0,25	0,63
	ні	-3	0,38	
ОФВ ₆ < 60 % від належних	так	2	0,39	0,64
	ні	-3	0,25	
$SpO_2 < 94\%$	так	5	0,78	1,09
	ні	-2	0,31	

Серед параметрів наявності та виразності СЗР, достатній рівень інформативності продемонструвало лише критичне значення плазмового СРБ. Діагностична вагомість досягнення критичного рівню лейкоцитами крові була меншою, ніж встановлені граничні позначки, хоча ДК й був суттєвим (табл. 4.7.8).

Таблиця 4.7.8

Діагностична значущість ознак СЗР, що підвищують ризик загострення ХОЗЛ

Прогностичні ознаки та їх критичні значення	Градації	ДК	I _j	I
Рівень плазмового С-реактивного білка > 5 мг/л	так	3	0,44	0,74
	ні	-2	0,30	
Рівень лейкоцитів венозної крові > 9*10 ⁹ клітин/л	так	5	0,30	0,36
	ні	-1	0,06	

Діапазон коливань для ІМТ та % МТ становив 0,5 кг/м² та 1 % відповідно. Критичні значення дещо відрізнялися від тих, що застосовувалися при прогнозуванні імовірності виникнення загострення і становили 25 кг/м² для ІМТ і 26 % для % МТ. Досягнення показниками таких значень достовірно і багатократно збільшувало імовірність виникнення потреби у госпіталізації у разі загострення ХОЗЛ (табл. 4.7.9).

Таблиця 4.7.9

Критичні значення ІМТ та % МТ

Ознаки їх критичні значення	Градації	OR [95 % CI]	χ ²
ІМТ < 25 кг/м ²	так	7,50 [1,53-36,76]	7,51
	ні	0,13 [0,03-0,65]	
% МТ < 26 %	так	6,70 [1,36-32,92]	6,55
	ні	0,15 [0,03-0,73]	

Інформативність кожного з показників, що були обрані для побудови прогностичної моделі, також була досить високою (табл. 4.7.10).

Таблиця 4.7.10

**Діагностична значущість ознак, що підвищують ризик госпіталізацій
внаслідок загострення ХОЗЛ**

Ознаки та їх критичні значення	Градації	ДК	I _j	I
ІМТ < 25 кг/м ²	так	7	1,24	1,67
	ні	-2	0,43	
% МТ < 26%	так	7	1,03	1,33
	ні	-2	0,30	

Вагомість ДК при досягненні кожним з показників критичних значень була суто значущою: при наявності обох ознак підвищення ризику потреби у госпіталізації, імовірність розвитку цієї несприятливої події досягала 95 %.

Підсумовуючи результати, що були отримані у даному розділі дисертаційної роботи, слід зазначити, що інформативність та статистично достовірна значущість для прогнозування імовірності виникнення загострення у стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ була підтверджена для 10 із 15 попередньо відібраних показників. Три ознаки мали ДК ≥ 7 : це ІМТ < 18 кг/м²; ІМТВЖ < 16 кг/м²; % МТ < 30 %. Отже усі вони належали до антропометричних характеристик. Для решти показників, таких як SpO₂ < 94 %; наявність ІХС у анамнезі; рівень ОТ або СТ > 27 балів; ОФВ₁ та/або ОФВ₆ < 60 % належних; рівень плазмового СРБ > 5 мг/л, з $2 \geq \text{ДК} \geq 6$.

При прогнозуванні виникнення потреби у госпіталізації в разі загострення ХОЗЛ було виділено два потенційно значущих показника – ІМТ та % МТ. Інформативність та статистично достовірна вагома значущість була доведена для кожного з них. Згідно з даними, що отримані, у амбулаторних хворих на ХОЗЛ з ІМТ < 25 кг/м² та одночасним зменшенням % МТ < 26 % (ДК = 7 для

кожного) існує достовірна імовірність потрапити до лікарні у разі загострення захворювання. Але пошук додаткових критеріїв, що збільшують ризик госпіталізації при загостренні ХОЗЛ, є вельми актуальним.

4.8 Узагальнення результатів дослідження

Встановлено, що популяція амбулаторних хворих на ХОЗЛ у реальному житті є дуже гетерогенною за антропометричними, клініко-анамнестичними та лабораторно-інструментальними характеристиками. Розподіл пацієнтів за групами ризику майбутніх загострень відповідно до редакції GOLD, 2011 р. та Наказу № 555 МОЗ України від 27 червня 2013 р. далеко не завжди співпадає з класифікацією відповідно до ступеня бронхообструкції. Крім того, під час дослідження було наочно доведено, що відношення хворих до груп А, В, С та D не завжди надає можливості точно передбачити імовірність виникнення загострення ХОЗЛ. Тому пошук інших, ніж анамнез загострень, додаткових предикторів майбутніх погіршень стану уявився, як і прогнозувалося, дуже актуальним.

Узагальнюючи результати статистичного аналізу можна стверджувати, що в амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ **основними** предикторами ризику виникнення загострення з $ДК = 7$, є певні значення показників, що характеризують нутритивний стан, а саме: $ІМТ < 18 \text{ кг/м}^2$; $ІМТВЖ < 16 \text{ кг/м}^2$; $\% МТ < 30 \%$. **Додатковими** прогностично значущими критеріями ймовірності загострення з $2 \leq ДК \leq 6$ слід вважати: конкретні коморбідні стани, а саме стабільну ІХС та ОТ або СТ з рівнем > 27 балів за шкалою Spilberger-Ханіна; персистуючі СЗР з рівнем плазмового СРБ $> 5 \text{ мг/л}$; ознаки ураження органів дихання, а саме: $SpO_2 < 94 \%$; $ОФВ_1$ та/або $ОФВ_6 < 60 \%$ належних. За наявності визначених у дослідженні двох основних, або одного основного та трьох додаткових критеріїв у стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ, прогноз розвитку загострення є достовірним з точністю $> 95 \%$. Решта клініко-анамнестичних, антропометричних та лабораторно-інструментальних

характеристик, які вивчалися у даній роботі, уявилися прогностично незначущими.

Відповідно до отриманих даних, при прогнозуванні імовірності госпіталізації в разі загострення в амбулаторних хворих на ХОЗЛ діагностично значущою ознакою є наявність змін у нутритивному стані, а саме одночасне зменшення ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ та % МТ $< 26 \%$ (ДК = 7 для кожного з показників). Втім, подальший пошук додаткових критеріїв, що збільшують ризик госпіталізації при загостренні ХОЗЛ, залишається актуальним.

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях у фахових вітчизняних та іноземних виданнях:

1. Гашинова, К. Ю. Системні прояви та коморбідність у амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ [Текст] / К. Ю. Гашинова // Укр. пульмонол. журн. – 2013. – № 2. – С. 41–45.

2. Перцева, Т. А. Психологические расстройства у пациентов с синдромом бронхиальной обструкции [Текст] / Перцева Т. А., Гашинова Е. Ю., Губа Ю. В. // Пульмонология. – 2013 – № 2. – С. 81–84.

3. Перцева, Т. А. Усталость дыхательной мускулатуры и нутритивный статус у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Перцева Т. А., Гашинова Е. Ю. // Терапевтический вестник. – 2013. – № 2. – С. 25–27.

4. Гашинова, К. Ю. Клініко-антропометричні характеристики амбулаторних хворих на ХОЗЛ, які належать до різних груп та відрізняються тяжкістю обструкції дихальних шляхів [Текст] / К. Ю. Гашинова // Мед. перспективи. – 2015. – Том XX, № 2. – С. 36–42.

5. Гашинова, К. Ю. Вплив антропометричних характеристик на прогноз перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) в амбулаторних пацієнтів [Текст] / К. Ю. Гашинова // Запорожский медицинский журнал. – 2015. – № 3 (90). – С. 91–94.

РОЗДІЛ 5

УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ НА ПІДСТАВІ ВИЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ ЛОКАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ

Провідними патогенетичними механізмами розвитку ХОЗЛ є локальне та системне хронічно персистуюче запалення і оксидативний стрес, що супроводжуються дисбалансом у протеазно-антипротеазній системі [295]. У попередніх розділах дисертаційної роботи були проаналізовані деякі ознаки системних процесів у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу та під час загострення захворювання. Але не менш важливим здається вивчення впливу на прогноз перебігу окремих маркерів локального ураження органів дихання при ХОЗЛ.

5.1 Удосконалення діагностики ХОЗЛ та тактики ведення хворих шляхом дослідження рівня α -1-антитрипсину в сироватці крові

Сучасна концепція патогенезу ХОЗЛ припускає, що крім ураження бронхів та бронхіол, при цьому недугі виникають деструкція легеневої тканини (хронічна емфізема) та зміни в легeneвому судинному руслі [2]. ААТ є одним з найбільш важливих сироваткових інгібіторів протеаз, дефіцит якого призводить до руйнування паренхіми легень [19, 491]. Єдиним доказаним генетично детермінованим чинником розвитку ХОЗЛ є спадковий дефіцит ААТ [289]. За даними різних авторів він зустрічається у 1-2% хворих на ХОЗЛ, що в комбінації з тютюнокурінням значною мірою може негативно впливати на перебіг захворювання та кінцевий прогноз при ньому [39, 155, 215, 531]. Але, на жаль, навіть у ХХІ сторіччі, дефіцит ААТ повсюдно залишається дуже рідко діагностованим станом. Так, вважається, що знижений рівень ААТ виявляється лише у 4-4,5% з тих, хто, страждаючи на ХОЗЛ та емфізему, має суттєві

відхилення від норми даного показника [155, 215, 531]. Даний факт негативно впливає на час початку активної терапії захворювання, і, зрештою, сприяє погіршенню перебігу та прогнозу при ХОЗЛ. У той же час, емфізема і при вродженому дефіциті ААТ, і при ХОЗЛ, обумовлюється подібними біохімічними процесами. Провідною гіпотезою її формування вважається теорія протеазно-антипротеазного дисбалансу [347]. Тому, незалежно ввід наявності чи відсутності спадкових детермінант недостатності ААТ, логічно припустити, що у будь якого разі, однією з «цільових груп», які потребують визначення рівня цього ферменту, є хворі на ХОЗЛ. Питання динаміки рівня ААТ в сироватці крові хворих по мірі прогресування захворювання а також зв'язок цього показника з ризиком майбутніх загострень залишається практично невисвітленим у сучасній медичній літературі. Тому завданням даного етапу дисертаційного дослідження було удосконалення лікувально-діагностичної тактики ведення хворих на ХОЗЛ на амбулаторному етапі шляхом вивчення рівня ААТ у сироватці венозній крові стабільних пацієнтів, виявлення факторів, що впливають на його сироваткову концентрацію, а також оцінка значущості змін рівня ААТ крові для прогнозування перебігу ХОЗЛ.

Відповідно до мети даного етапу роботи після отримання інформованої згоди у дослідження було включено 65 осіб – 45 амбулаторних хворих на ХОЗЛ у стабільній фазі та 20 практично здорових чоловіків та жінок, які склали контрольну групу. Для уникнення впливу на рівень ААТ сторонніх факторів у остаточний контингент дослідження увійшли лише пацієнти без супутньої патології органів травлення, будь-яких новоутворень, системних захворювань сполученої тканини, коагулопатій, нефротичного синдрому та ознак гострих запальних інфекційних процесів. Усі особи на момент обстеження не мали термічних опіків та не знаходилися у післяопераційному періоді.

У всіх досліджуваних вимірялися антропометричні показники (зріст, вага, стать, вік), розраховувався ІМТ. Оскільки існують дані, про те, що куріння значною мірою впливає на баланс протеазно-антипротеазної системи [496], для

всіх індивідів визначався статус куріння (курці, экс-курці, особи, які ніколи не курили) та розраховувався індекс «п/р». Усім особам проводилася спірографія та вимірявся рівень ААТ у сироватці венозній крові. Детальний опис відповідних методик наведений у розділі 2 даної роботи. У хворих на ХОЗЛ також вивчався вік початку та стаж захворювання, збирався анамнез загострень протягом минулого року, у тому числі й тих, що потребували госпіталізації; проводилося анкетування за шкалою mMRC. На підставі отриманих даних визначалися ступінь та група ХОЗЛ відповідно до міжнародних та вітчизняних рекомендацій [30, 36, 286, 287].

При аналізі основних антропометричних характеристик хворих на ХОЗЛ та здорових осіб встановлено, що переважну ($p < 0,001$) більшість в обох групах склали чоловіки. До кожної з груп увійшли особи старших вікових категорій. У цілому за основними антропометричними характеристиками хворі на ХОЗЛ були співставленні зі здоровими індивідами (табл. 5.1.1).

Таблиця 5.1.1

Загальні характеристики груп порівняння

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на ХОЗЛ (n = 45)	Здорові (n = 20)	p
Стать:			
1) чоловіки, n ((P ± m) %)	41 (91,1 ± 4,2)	18 (90,0 ± 6,7)	0,606
2) жінки, n ((P ± m) %)	4 (8,9 ± 4,2)	2 (10,0 ± 6,7)	0,606
Вік, роки Me [25 %-75 %]	59,0 [53,0-62,0]	55,0 [52,5-58,0]	0,094
Зріст, см Me [25 %-75 %]	175,0 [170,0-179,0]	176,0 [172,5-179,5]	0,437
Маса, кг Me [25 %-75 %]	82,4 [71,7-91,0]	80,5 [69,5-92,5]	0,582
ІМТ Me [25 %-75 %], кг/м ²	26,70 [24,0-31,7]	25,50 [23,3-25,3]	0,845

Також групи порівняння суттєво не відрізнялися за статусом куріння. Переважну ($p < 0,001$) більшість у кожній з них склали колишні або нинішні

курці. Стаж куріння («п/р»), хоча й видався більшим серед хворих на ХОЗЛ, але його відмінності від показника контрольної групи не були статистично значущими (табл. 5.1.2).

Таблиця 5.1.2

Статус та стаж куріння у групах порівняння

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на ХОЗЛ (n = 45)	Здорові (n = 20)	p
Відношення до куріння:			
курці, n ((P ± m) %)	18 (40,0 ± 7,3)	8 (40,0 ± 11,0)	1,000
екс-курці, n ((P ± m) %)	25 (55,6 ± 7,4)	10 (50,0 ± 11,2)	0,678
ніколи не курили, n ((P ± m) %)	2 (4,4 ± 3,1)	2 (10,0 ± 6,7)	0,390
Індекс «п/р», Me [25 %-75 %]	50,0 [25,0-70,0]	34,5 [20,0-50,0]	0,217

Єдиними ознаками, за якими групи порівняння суттєво відрізнялися, як витікає із сутності ХОЗЛ, були показники ФЗД. У хворих на ХОЗЛ ОФВ₁ склав 51,0 [34,3-75,9] %, ОФВ₆ – 52,9 [43,9-65,9] %, ФЖЄЛ – 89,3 [75,4-99,5] %, ОФВ₁/ФЖЄЛ дорівнював 43,6 [37,2-59,3] % належних. У контрольній групі ці показники знаходилися у межах норми, складаючи 92,5 [90,3-99,5] %, 96,8 [91,5-100,0] %, 97,40 [93,8-102,7] %, 89,9 [85,4-94,5] % належних відповідно. Усі вони достовірно (p > 0,05 для всіх ознак) перевищували показники хворих на ХОЗЛ.

Рівень задишки за шкалою mMRC серед пацієнтів з ХОЗЛ суттєво відрізнявся між хворими. Він коливався від 0 до 4 балів. У цілому по групі цей показник становив 2,0 [1,0-2,0] бали.

Серед пацієнтів з ХОЗЛ були представлені особи також з різною кількістю загострень протягом минулого року (від 0 до 3). Медіанний показник у цілому по групі становив 1,0 [0,0-2,0] епізод за рік.

Відповідно до результатів спірографічного дослідження, анкетування за шкалою mMRC, а також, враховуючи дані анамнезу загострень протягом минулого року, у всіх хворих на ХОЗЛ була визначена тяжкість обмеження прохідності дихальних шляхів та група захворювання. Встановлено, що лише $(4,4 \pm 3,1) \%$ хворих мала легку бронхіальну обструкцію, приблизно половина $((48,9 \pm 7,5) \%)$ – середньо тяжку, третя частина $((28,9 \pm 6,8) \%)$ – тяжку, $(17,8 \pm 5,7) \%$ – дуже тяжку обструкцію повітроносних шляхів.

Розподіл за групами А, В, С, D дещо відрізнявся від градації відповідно до тяжкості обмеження повітряного потоку. Серед хворих на ХОЗЛ, які були включені у даний етап дослідження, зустрічалися представники усіх груп за класифікацією GOLD, 2011 р. 19 осіб $((42,2 \pm 7,4) \%)$ були віднесені до груп А та В, тобто малий низький ризик майбутніх загострень, 26 $((57,8 \pm 7,4) \%)$ – до груп С та D, і потенційно належали до категорії з високим ризиком погіршення стану у майбутньому.

При оцінці рівню ААТ, медіанні значення цього показника знаходилися у межах норми як в основній, так і у контрольній групі дослідження. Але виявилось, що концентрація ААТ була достовірно ($p < 0,001$) меншою у хворих на ХОЗЛ $(189,5 [147,6-209,2] \text{ мг/дл})$ у порівнянні зі здоровими особами $(275,0 [215,2-310,0] \text{ мг/дл})$ (рис. 5.1.1).

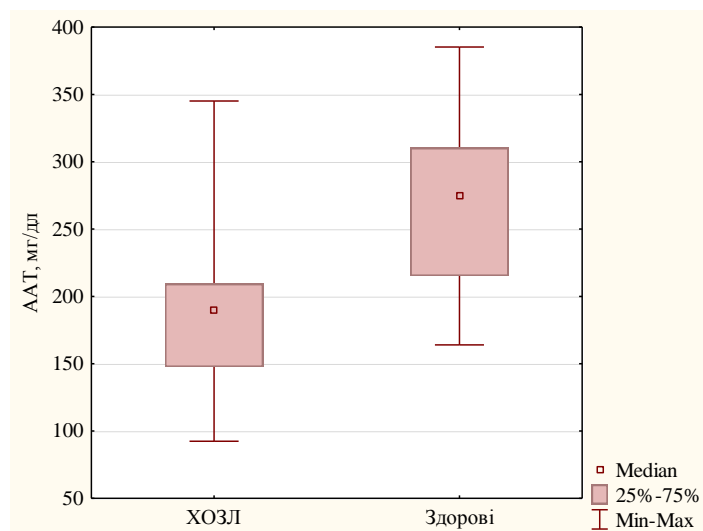


Рис. 5.1.1 Рівень ААТ у венозній крові у хворих на ХОЗЛ та здорових осіб

Також слід зазначити, що у здорових учасників дослідження навіть мінімальний показник ААТ (174,5 мг/дл) знаходився у межах референтних значень. У той же час, серед пацієнтів з ХОЗЛ у 14 осіб ((31,1 ± 6,9) % від загальної кількості хворих) рівень ААТ сироватки крові був нижчим, ніж 160 мг/дл, тобто знаходився або на нижній межі нормальних значень (5 осіб – (11,1 ± 4,7) % хворих), або був нижчим, ніж 150 мг/дл (9 осіб, (20,0 ± 6,0) % хворих). Максимальне значення ААТ теж було більшим у здорових осіб.

Не було встановлено суттєвої різниці між рівнем ААТ серед чоловіків та жінок ані у хворих на ХОЗЛ (191,0 [151,1-217,0] мг/дл та 211,7 [175,0-219,0] мг/дл відповідно, $p = 0,562$), ані у осіб контрольної групи (272,6 [200,2-345,00] мг/дл та 210,3 [166,0-280,1] мг/дл відповідно, $p = 0,989$). Тобто можна припустити, що стать не впливає на рівень ААТ у сироватці венозної крові як у нормі, так і при ХОЗЛ. Проте слід зазначити, що через малу кількість жінок у групах дослідження це питання потребує подальшого вивчення.

Доцільним також вважалося вивчення рівню ААТ у сироватці крові окремо серед хворих із різною тяжкістю обструкції дихальних шляхів. При аналізі встановлено, що цей показник достовірно відрізнявся у групах пацієнтів з відмінною тяжкістю обмеження повітряного потоку (табл. 5.1.3).

Таблиця 5.1.3

Рівень ААТ у сироватці венозної крові у амбулаторних хворих на ХОЗЛ з різним ступенем тяжкості бронхообструкції

Ступінь тяжкості бронхообструкції	ААТ, мг/дл Ме [25 %-75 %]	p
I (легка), n = 2	242, 8 [236,0-249,6]	0,009
II (помірна), n = 22	202,9 [188,0-214,1]	
III (тяжка), n = 13	164,1 [158,4-202,3]	
IV (дуже тяжка), n = 8	146,9 [142,3-165,4]	

При тому, при попарному порівнянні значення ААТ у пацієнтів з легкою обструкцією значуще відрізнялися від осіб з помірним, тяжким та дуже тяжким обмеженням прохідності дихальних шляхів ($p < 0,05$ для всіх). Рівень ААТ у хворих з помірною бронхобструкцією недостовірно відрізнявся від такого при тяжкому обмеженні ($p = 0,384$) та достовірно – від показника при дуже тяжкому обмеженні повітряного потоку ($p = 0,007$). Проте різниця між концентрацією ААТ у хворих з ХОЗЛ III та ХОЗЛ IV не була статистично достовірною ($p = 0,119$).

Навпаки, інакші дані були отримані при порівнянні значень ААТ у пацієнтів, що належали до різних груп ХОЗЛ, які були сформовані згідно з класифікацією GOLD, 2011 р. [286]. Хоча найвищі значення ААТ були зареєстровані у хворих з мінімальним ризиком загострення і дещо нижчі – серед хворих категорій C та D, відмінності між жодними з груп не були статистично достовірними (табл. .5.1.4).

Таблиця 5.1.4

Рівень ААТ у венозній крові у амбулаторних хворих на ХОЗЛ різних груп

Показник, одиниці вимірювання	A (n = 9)	B (n = 10)	C (n = 9)	D (n = 17)	p
ААТ, мг/дл	214,1	198,1	164,9	159,2	0,232
Ме [25 %-75 %]	[202,2-226,1]	[153,8-203,5]	[164,0-200,9]	[146,2-209,0]	

При об'єднанні даних хворих з низьким ризиком загострень (А та В) та порівнянні їх з результатами хворих груп С і D, хоча достовірних розбіжностей знайдено не було ($p = 0,064$), але спостерігалася тенденція щодо зниження рівню ААТ при підвищенні ризику загострення ХОЗЛ. Таким чином, можна стверджувати, що зниження рівню ААТ у венозній крові більшою мірою може бути пов'язане з прогресуванням бронхіальної обструкції, а зв'язок цього

показника з анамнезом загострень захворювання потребує подальшого вивчення.

На наступному етапі математичної обробки даних для визначення можливого взаємозв'язку між рівнем ААТ у венозній крові та деякими антропометричними та клініко-анамнестичними показниками, у тому числі й загостреннями захворювання, був проведений кореляційний аналіз показників, що отримані. Серед здорових осіб не було встановлено значущого достовірного кореляційного зв'язку між рівнем сироваткового ААТ та жодною з антропометричних ознак ($R = -0,19$, $p = 0,425$ для зросту, $R = 0,13$, $p = 0,657$ для загальної маси, $R = -0,07$, $p = 0,767$ для віку, $R = -0,01$, $p = 0,553$ для ІМТ).

Також у контрольній групі вплив стажу куріння на значення сироваткового рівня ААТ був статистично недостовірним ($R = 0,58$, $p = 0,568$).

У здорових осіб жоден з показників ФЗД не продемонстрував будь-якої значущої кореляційної залежності від рівню ААТ у венозній крові ($R < 0,25$, $p > 0,05$ для всіх ознак, що вивчалися). У хворих на ХОЗЛ усі антропометричні параметри теж не корелювали достовірно з показниками ААТ у венозній крові ($R = -0,28$, $p = 0,059$ для зросту; $R = 0,21$, $p = 0,191$ для маси; $R = 0,16$, $p = 0,338$ для ІМТ; $R = 0,34$, $p = 0,062$ для віку). Вік початку ХОЗЛ ($R = 0,14$, $p = 0,406$) та стаж захворювання на момент обстеження ($R = 0,07$, $p = 0,662$) не були пов'язані з показником ААТ у цілому по групі хворих. Проте кількість загострень у минулому році ($R = -0,54$, $p < 0,001$), достовірно помірно негативно корелювала з рівнем ААТ у сироватці крові (рис. 5.1.2), хоча такій зв'язок не був статистично значущим для загострень, що потребували лікування у стаціонарі ($R = -0,08$, $p = 0,626$).

Залежність між рівнем сироваткового ААТ та стажем куріння була помірною ($R = -0,44$) та достовірною ($p = 0,003$). На відміну від здорових осіб, у хворих на ХОЗЛ такій кореляційний зв'язок був негативним. Цей результат підтверджує думку про те, що куріння викликає порушення у легеневій паренхімі лише у певній категорії осіб, а саме, у даному випадку, у хворих на ХОЗЛ, порушуючи в них баланс протеазно-антипротеазної системи.

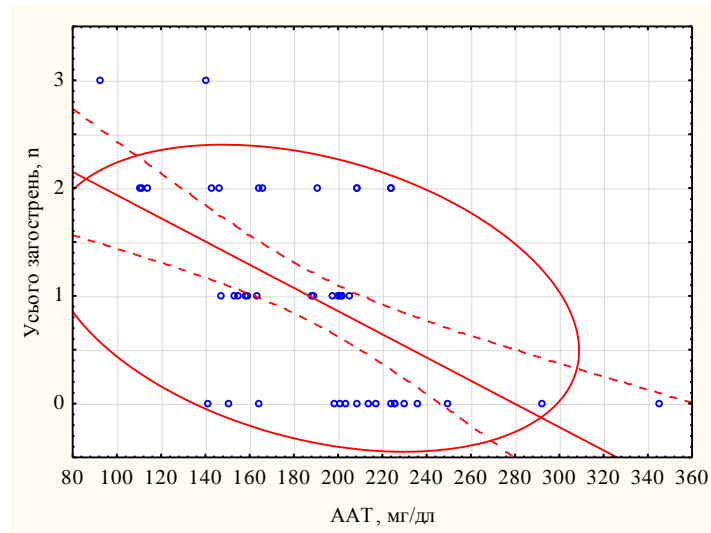


Рис. 5.1.2 Зв'язок рівня ААТ у сироватці венозної крові та кількістю загострень у минулому році у стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ

У хворих на ХОЗЛ виразність задишки не була пов'язаною з рівнем ААТ ($R = -0,26$, $p = 0,086$). Спостерігалось статистично значуще зниження сироваткового рівня ААТ по мірі прогресування бронхіальної обструкції ($R = -0,42$, $p = 0,004$) (рис. 5.1.3).

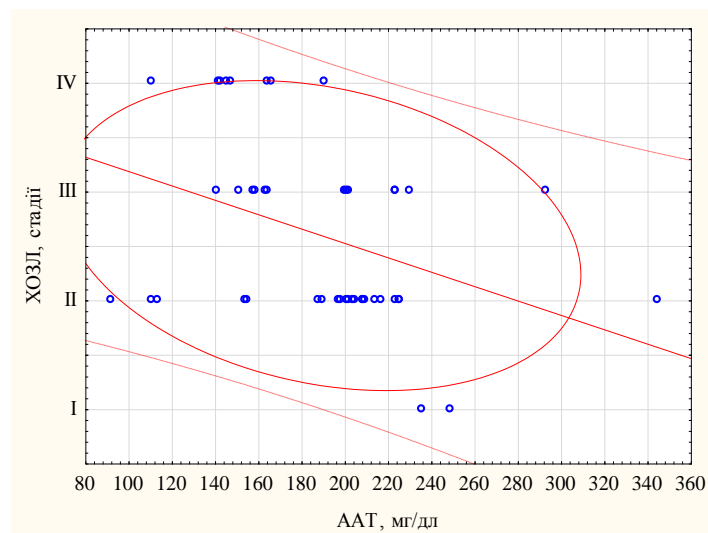


Рис. 5.1.3 Зв'язок рівня ААТ у венозної крові та ступеня бронхообструкції у стабільних хворих на ХОЗЛ

Проте значення ААТ у венозній крові не залежали достовірно від групи ризику розвитку загострення ($R = -0,18$, $p = 0,248$).

Протилежний результат спостерігався при вивченні у хворих на ХОЗЛ взаємовідносин між $ОФВ_1$ та рівнем сироваткового ААТ ($R = 0,42$, $p = 0,006$) (рис. 5.1.4).

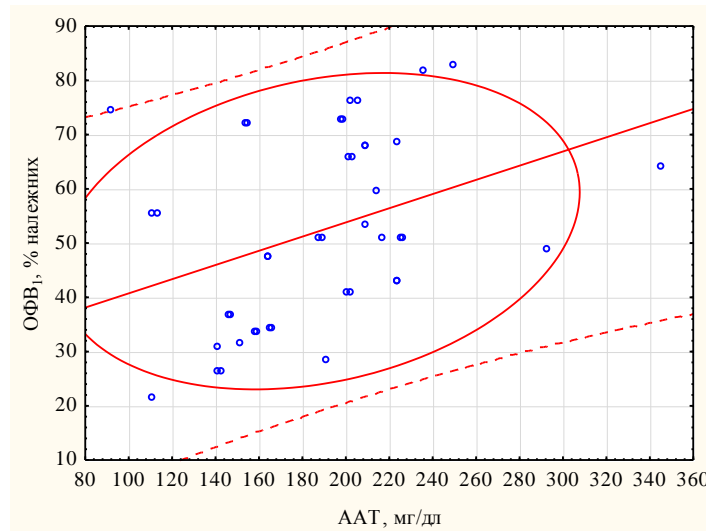


Рис. 5.1.4 Зв'язок рівня ААТ у сироватці венозної крові та $ОФВ_1$ у стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ

Проте кореляція рівню ААТ з іншими показниками ФЗД (ФЖЄЛ, $ОФВ_6$, $ОФВ_1/ФЖЄЛ$) не була значущою та достовірною ($p > 0,05$ для всіх інших показників, що вивчалися).

Подібні результати вельми відрізнялися від даних кореляційного аналізу між показниками ФЗД та рівнем ААТ у здорових осіб, що підтверджує припущення про зв'язок між низьким рівнем ААТ та порушенням функціональних характеристик органів дихання лише у певної когорти індивідів. На нашу думку, подальше вивчення цієї проблеми дуже доцільне і заслуговує ретельної уваги.

Оскільки серед хворих на ХОЗЛ, на відміну від здорових осіб, були виявлені суб'єкти з низьким рівнем ААТ, здалося доцільним вивчити окремо

характеристики хворих на ХОЗЛ, які мали граничні та аномальні значення сироваткового ААТ та тих, у кого цей показник був у нормі. У якості порогу градації був обраний рівень ААТ у сироватці венозної крові ≤ 160 мг/дл, який був нижче самого низького значення ААТ (164 мг/дл), отриманого у здорових осіб у контрольній групі. При порівнянні за основними антропометричними характеристиками виділені групи не відрізнялися суттєво (табл. 5.1.5).

Таблиця 5.1.5

Антропометричні характеристики хворих на ХОЗЛ з різним рівнем ААТ

Показник, одиниці вимірювання	ААТ ≤ 160 мг/дл (n = 15)	ААТ > 160 мг/дл (n = 30)	p
Чоловіки, n ((P \pm m) %)	14 ((93,3 \pm 6,4)%)	27 ((9,0 \pm 5,5) %)	0,592
Вік, роки Me [25 %-75 %]	54,0 [52,0-59,0]	59,5 [53,0-63,0]	0,732
Зріст, см Me [25 %-75 %]	176,0 [175,0-183,0]	174,0 [167,0-178,0]	0,083
Маса, кг Me [25 %-75 %]	79,0 [69,0-85,6]	88,3 [74,0-95,0]	0,137
ІМТ, кг/м ² Me [25 %-75 %]	26,3 [20,6-28,2]	28,8 [24,1-33,9]	0,303

У той же час серед хворих з низьким рівнем ААТ усі особи або курили на момент включення у дослідження, або були курцями у минулому. І хоча статистичні відмінності відсоткового складу за статусом куріння між групами порівняння не були значущими, пацієнти, які мали низький рівень ААТ, продемонстрували достовірно більше значення індексу «п/р» (табл. 5.1.6). Тобто скоріше за все, саме стаж куріння має вирішальне значення для формування дисбалансу у протеазно-антипротеазній системі організму хворих на ХОЗЛ.

Групи порівняння також відрізнялися за складом за ступенем тяжкості бронхіальної обструкції. Серед хворих на ХОЗЛ з низькими значеннями сироваткового ААТ більше половини 10 ((66,7 \pm 12,2) %) склали особи з тяжким та дуже тяжким обмеженням прохідності дихальних шляхів, у той же

час особи з легкою обструкцією були взагалі відсутні. Навпаки, у групі з нормальними значеннями ААТ у венозній крові було 2 ((6,7 ± 4,6) %) хворих з ХОЗЛ I, 17 ((56,7 ± 9,1) %) – з ХОЗЛ II; у той час як особи з тяжкою та дуже тяжкою бронхообструкцією склали меншість – 11 ((36,7 ± 8,8) %). Таким чином, при низькому рівні ААТ у хворих на ХОЗЛ відзначалася тенденція ($p = 0,056$) щодо переважання осіб з тяжким та дуже тяжким обмеженням прохідності дихальних шляхів у порівнянні з хворими з нормальними значеннями ААТ, серед яких подібні індивіди склали лише третину.

Таблиця 5.1.6

Статус та стаж куріння у групах хворих на ХОЗЛ з різним рівнем ААТ

Показник, одиниці вимірювання	ААТ ≤ 160 мг/дл (n = 15)	ААТ > 160 мг/дл (n = 30)	p
Стаж захворювання, роки Me [25 %-75 %]	5,0 [2,0-10,0]	5,0 [2,0-16,0]	0,586
Відношення до куріння:			
курці, n ((P ± m) %)	8 ((53,3±12,9) %)	10 ((33,3±8,6) %)	0,197
екс-курці, n ((P ± m) %)	7 ((46,7±12,9) %)	18 ((60,0±8,9) %)	0,396
ніколи не курили, n ((P ± m) %)	0 ((0,0 ± 0,0) %)	2 ((6,7 ± 4,6) %)	0,439
«П/р», Me [25 %-75 %]	67,0 [36,0-80,0]	45,0 [11,0-57,5]	0,012

При порівнянні розподілу груп з відмінними рівнями сироваткового ААТ за категоріями А, В, С і D встановлено, що серед хворих на ХОЗЛ з низькими значеннями ААТ взагалі не було осіб категорії А, у той час як у групі з нормальними значеннями ААТ таких пацієнтів було аж 9 ((30,0 ± 8,4) %), $p = 0,048$. Групи суттєво не відрізнялися за часткою осіб категорії В (4 ((26,7 ± 11,4) %) та 6 ((20,0 ± 7,3) %) хворих відповідно, $p = 0,612$) та категорії С (2 ((13,3 ± 8,8) %) та 7 ((23,3 ± 7,7) %) відповідно, $p = 0,356$). Проте відсоток осіб категорії D був достовірно ($p = 0,008$) більшим у групі з низьким рівнем

ААТ ($9 ((60,0 \pm 12,7) \%)$) у порівнянні з хворими з нормальними показниками ААТ ($8 ((26,7 \pm 8,1) \%)$). Таким чином, у цілому серед осіб з низькими значеннями сироваткового рівню ААТ більшість склали хворі з високим ризиком загострень ХОЗЛ ($(73,3 \pm 11,4) \%$), у той час, як у групі з нормальними значеннями ААТ, таких хворих була лише половина ($(50,0 \pm 9,1) \%$).

При порівнянні груп встановлено, що вони суттєво відрізнялися за показниками ОФВ₁ ($36,7 [30,8-55,3]$ та $52,1 [47,4-68,2]$ % належних відповідно, $p = 0,012$) і ФЖЄЛ ($82,8 [65,5-102,0]$ та $94,8 [88,6-102,5]$ % належних відповідно, $p = 0,014$). Проте найбільш вражаючими були ті відмінності між групами, які стосувалися наявності та кількості загострень протягом минулого року. У кожній з них зустрічалися особи, в яких не було загострень у анамнезі за минулий рік. Але максимальна кількість загострень у групі з низьким рівнем ААТ становила 3, а у групі хворих з нормальними значеннями ААТ – лише 2. Медіанні значення цього показника також достовірно ($p = 0,009$) відрізнялися між групами (рис. 5.1.5).

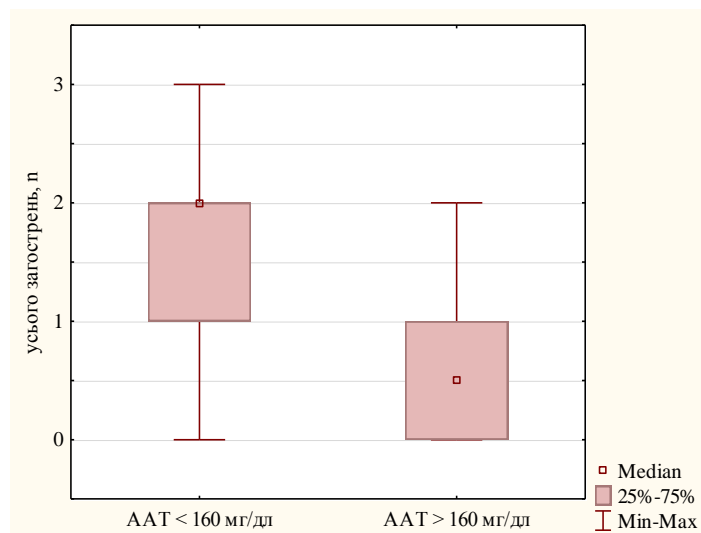


Рис. 5.1.5 Кількість загострень у минулому році у хворих на ХОЗЛ з низьким та нормальним рівнем ААТ

У групі з низьким рівнем ААТ переважна ($p < 0,001$) більшість осіб (13, $(86,7 \pm 8,8) \%$), мала загострення протягом минулого року. У той же час у групі хворих на ХОЗЛ з нормальними значеннями ААТ у венозній крові загострення відзначалися лише у половини осіб ($15,4 (50,0 \pm 9,1) \%$). Відмінності за відсотковим складом груп стосовно наявності або присутності загострення у анамнезі були достовірними ($p = 0,017$). Групи з різним рівнем ААТ не відрізнялися за кількістю госпіталізацій ($0,0 [0,0-1,0]$ епізодів, $p = 0,626$). Таким чином, розглядання змін у рівні сироваткового ААТ у якості можливого предиктору ризику розвитку тяжких загострень ХОЗЛ не є доцільним.

Оскільки проведений аналіз довів, що зниження ААТ в амбулаторних стабільних хворих на ХОЗЛ потенційно може підвищувати ризик виникнення загострень, для даного показника методом квантільного аналізу був виділений діапазон коливань у 10 мг/дл, а потім встановлене критичне значення. Критичним для ААТ у аспекті можливого виникнення загострення уявилося значення < 160 мг/дл. Лише для такого рівня імовірність виникнення загострення була достовірною (табл. 5.1.7).

Таблиця 5.1.7

Встановлення критичного значення рівня ААТ у сироватці крові, що збільшує ризик загострення ХОЗЛ у стабільних амбулаторних пацієнтів

Ознака та її значення	Градації	OR [95 % CI]	χ^2	p
ААТ < 170 мг/дл	так	3,25 [0,85-12,45]	3,1	0,079
	ні	0,31 [0,08-1,17]		
ААТ < 160 мг/дл	так	5,63 [1,08-29,42]	4,8	0,029
	ні	0,10 [0,02-0,52]		
ААТ < 150 мг/дл	так	6,40 [0,72-56,64]	3,4	0,067
	ні	0,16 [0,02-1,38]		
ААТ < 140 мг/дл	так	не калькулюється	не калькулюється	0,137
	ні	0,00 [0,00-не калькулюється]		

Оскільки І при зниженні ААТ менше 160 мг/дл майже вдвічі перевищував мінімальний встановлений поріг у 0,5, цей прогностичний признак був визначений як такий, що є потенційно значущим. ДК для ААТ < 160 мг/дл знаходився у межах від -13 до 13 (табл. 5.1.8), тобто така ознака самотійно не є достатньою для прийняття рішення про можливість загострення із рівнем помилок, що був заданий у даному дослідженні. Проте уявляється можливим, що зменшення рівню сироваткового ААТ нижче < 160 мг/дл у поєднанні з іншими клініко-лабораторними показниками, ДК може набути суми у 13 балів.

Таблиця 5.1.8

Діагностична значущість критичного рівня сироваткового ААТ, що збільшує ризик загострення ХОЗЛ у стабільних амбулаторних пацієнтів

Прогностична ознака та її критичне значення	Градації	ДК	Ij	I
ААТ < 160 мг/дл	так	5	0,69	0,96
	ні	-2	0,28	

Таким чином, отримані дані свідчать, що ця ознака може використовуватися у якості додаткового критерію при визначенні підвищеного ризику загострення ХОЗЛ.

5.2 Роль вимірювання фракції оксиду азоту в повітрі, що видихується, для покращення моніторингу ХОЗЛ

Незважаючи на те, що з точки зору багатьох сучасних пульмонологів ХОЗЛ є системним захворюванням, ведучим при ньому є ураження бронхолегеневого апарату [49, 502]. З іншого боку, при цьому стані дуже часто існує супутня патологія, зокрема хвороби серця та судин [144, 164, 377]. Тому вельми актуальним при ХОЗЛ є визначення маркерів, що б відбивали ступінь ураження саме респіраторної системи і при тому не наражалися би впливу порушень в інших органах та тканинах.

Вимірювання FeNO виглядає дуже простим та неінвазивним методом оцінки виразності запалення у дихальних шляхах [392]. Проте наявність у організмі людини трьох типів NO-синтаз не виключає впливу на рівень оксида азоту можливої супутньої ендотеліальної дисфункції. Існуючі літературні дані підтверджують корисність оцінки FeNO у хворих на бронхіальну астму. Проте відомості стосовно специфічності і чутливості цього показнику для діагностики і прогнозування перебігу ХОЗЛ не є однозначними [92, 392, 242, 437]. Тому завданням цієї частини дисертаційного дослідження було удосконалення діагностики ХОЗЛ шляхом вивчення рівню FeNO у хворих з цією патологією у порівнянні зі здоровими особами та пацієнтами із серцево-судинними захворюваннями; визначення факторів, що чинять вплив на рівень FeNO, та оцінка значення вимірювання FeNO для підвищення якості моніторингу та прогнозування перебігу захворювання.

Згідно з метою, у проспективне дослідження з 2007 до 2015 рр.. після отримання інформованої згоди було залучено 136 осіб: 68 амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ у ремісії та 23 амбулаторних хворих на ХОЗЛ у фазу загострення. Ці особи склали групи I та II відповідно. Для оцінки можливого впливу ХОЗЛ на рівень NO у видихуваному повітрі було сформовано контрольну групу, до якої було включено 21 доброволець без супутніх захворювань (група III). Крім відсутності будь-якої значущої хронічної патології, усі здорові особи мали нормальні показники ФЗД, артеріального тиску, а також концентрацію загального холестерину плазми менше, ніж 5,5 ммоль/л. Для встановлення специфічності показника FeNO як маркера ураження суто респіраторної системи у дослідження, як група порівняння, також увійшло 24 амбулаторних пацієнти з патологією серцево-судинної системи (стабільною ІХС та/або гіпертонічною хворобою) без ознак ХОЗЛ (група IV). Усі пацієнти приймали стандартну терапію згідно зі стадією бронхообструкції та групою захворювання. Наявність кардіологічної патології оцінювалася на підставі відомостей з медичних карток хворих, даних анамнезу та об'єктивного дослідження, а також за результатами вимірювання

артеріального тиску, ЕКГ, ЕхоКГ, визначення ліпідів крові. Діагнози встановлювалися відповідно до критеріїв, що викладені у протоколах надання медичної допомоги кардіологічним хворим у нашій країні [35, 37]. З дослідження були виключені особи з будь-якою гострою інфекцією верхніх дихальних шляхів (крім групи II), гострими серцево-судинними подіями, ознаками легеневої гіпертензії та хворі, що отримували нітропрепарати.

У всіх осіб враховувалися антропометричні показники (зріст, вага, стать, вік), калькулювався ІМТ. Для всіх визначався статус куріння (курці, екс-курці, особи, які ніколи не курили), а також встановлювався стаж куріння за допомогою розрахунку індексу «п/р». У хворих на ХОЗЛ також додатково вивчався вік початку та стаж захворювання, збирався анамнез загострень протягом минулого року, у тому числі й тих, що потребували госпіталізації; проводилося анкетування за шкалою mMRC, оцінювалися показники загального аналізу крові та рівню СРБ в сироватці крові; визначалися ступінь тяжкості обмеження дихальних шляхів та група ХОЗЛ [30, 36, 287, 288]. Усім особам, що були залучені у дослідження, проводилася спірографія та вимірювання FeNO, а хворим на ХОЗЛ – також визначення SpO₂ за допомогою пульсоксиметрії. Детальний опис відповідних методик, а також методів статистичного аналізу даних наведений у розділі 2 даної дисертаційної роботи.

Для виключення можливого впливу окремих антропометричних показників на результати дослідження рівню FeNO, усі чотири групи були зіставлені за основними характеристиками (табл. 5.2.1). У кожній з груп були представлені особи обох статей, але значущу більшість у кожній з них ($p < 0,05$ для всіх) склали чоловіки. У кожній з груп переважали індивіди старших вікових категорій ($p < 0,05$ для всіх). Усі групи були порівняні за статтю, віком, зростом, масою та ІМТ. При цьому згідно з медіанними та квартильними значеннями ІМТ, в усіх групах більшість склали особи з нормальною, або дещо надмірною вагою (див. табл. 5.2.1).

У обох групах хворих на ХОЗЛ були як курці у теперішньому часі, так і ти, хто позбавився цієї шкідливої звички, а також особи, що ніколи не курили.

У групі I вони склали відповідно $(35,3 \pm 5,8) \%$ (24 особи), $(55,9 \pm 6,0) \%$ (38 пацієнтів) та $(8,8 \pm 3,4) \%$ (6 осіб); у групі II – $(34,8 \pm 9,9) \%$ (8 хворих), $(56,5 \pm 10,3) \%$ (13 пацієнтів) та $(8,7 \pm 5,9) \%$ (2 особи). Обидві групи хворих на ХОЗЛ були порівняні між собою за статусом куріння ($p = 0,965$ для частки курців; $p = 0,957$ для частки екс-курців, $p = 0,675$ для частки тих, хто ніколи не кував). У контрольних групах III і IV були присутні як активні на момент дослідження курці (10 осіб ($(47,6 \pm 10,9) \%$) та 10 осіб ($(41,7 \pm 10,1) \%$) відповідно), так і ти, хто ніколи не кував (11 осіб ($(52,4 \pm 10,9) \%$) та 14 осіб ($(58,3 \pm 10,1) \%$) відповідно). Групи контролю також були порівняні між собою за статусом куріння ($p = 0,689$ для частки курців та для частки тих, хто ніколи не кував). Але хоча усі групи порівняння не відрізнялися між собою за часткою курців ($p_{I-III} = 0,309$, $p_{II-III} = 0,387$, $p_{I-IV} = 0,578$, $p_{II-IV} = 0,628$), відсоток осіб, що ніколи не кували, був достовірно більшим у групах III і IV ($p_{I-III} < 0,001$, $p_{II-III} = 0,002$, $p_{I-IV} < 0,001$, $p_{II-IV} = 0,004$). Крім того у групах контролю взагалі були відсутні колишні курці. Така різноманітність груп порівняння вимагає обов'язкового урахування статусу куріння в подальшому при інтерпретації результатів даного дослідження.

Таблиця 5.2.1

Загальні характеристики груп порівняння

Групи	Чоловіки, n ($(P \pm m) \%$)	Вік, роки Me [25 %-75 %]	Маса, кг Me [25 %-75 %]	ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$ Me [25 %-75 %]
I (n = 68)	60 ($88,2 \pm 3,9$)	64,0 [59,0-68,0]	80,0 [69,4-88,3]	26,6 [23,0-29,0]
II (n = 23)	21 ($91,3 \pm 5,9$)	66,0 [56,0-74,0]	80,0 [60,0-89,0]	25,0 [23,0-29,0]
III (n = 21)	19 ($90,5 \pm 6,4$)	57,0 [52,5-62,5]	78,4 [65,7-86,1]	24,5 [20,7-27,5]
IV (n = 24)	19 ($79,2 \pm 8,3$)	59,5 [53,0-64,0]	84,1 [68,4-90,1]	27,1 [23,7-30,3]
p	> 0,05	0,297	0,261	0,865

Для оцінки стажу куріння для кожної групи дослідження розраховувалися показники «п/р». Незважаючи на відмінності за статусом куріння, в усіх групах порівняння індекс «п/р» суттєво не відрізнявся (табл. 5.2.2).

Таблиця 5.2.2

Стаж куріння у групах порівняння

Групи	Індекс «п/р» Me [25 %-75 %]	р
I (n = 68)	30,0 [25,0-60,0]	pI-II = 0,461; pI-III = 0,135; pI - IV = 0,072; pII-III = 0,815; pII - IV 0,648; pIII - IV = 0,491
II (n = 23)	37,0 [15,0-45,0]	
III (n = 21)	35,0 [12,0-53,5]	
IV (n = 24)	39,0 [23,0-60,0]	

Результати обробки даних спірографічного дослідження, очікувано відповідно до дизайну дослідження, продемонстрували статистично значущі відмінності за усіма показниками ФЗД між групами (табл. 5.2.3).

Таблиця 5.2.3

Показники ФЗД у групах порівняння

Групи	ОФВ ₁ Me [25 %-75 %], % належних	ФЖЄЛ Me [25 %-75 %], % належних	ОФВ ₁ /ФЖЄЛ Me [25 %-75 %], %
I (n = 68)	62,9 [42,9-69,0]	87,6 [81,8-96,4]	53,2 [39,1-0,6]
II (n = 23)	40,1 [32,0-52,6]	84,6 [69,1-9,7]	38,0 [32,6-57,4]
III (n = 21)	101,4 [90,2-121,4]	115,4 [95,5-120,4]	87,7 [83,1-92,6]
IV (n = 24)	97,1 [92,4-108,1]	102,0 [98,0-110,0]	97,0 [90,0-100,0]
р	< 0,001	< 0,001	< 0,001

При більш детальному розгляданні встановлено, що між особами без ознак ХОЗЛ (III-IV групи) усі показники, знаходилися у межах норми і суттєво не відрізнялися ($p > 0,05$ для всіх). У той же час, серед хворих на ХОЗЛ характеристики ФЗД не тільки були відмінними від осіб без бронхообструкції, але $ОФВ_1$ також достовірно був нижчим серед пацієнтів із загостренням у порівнянні зі стабільними хворими ($pI-II_{ОФВ_1} = 0,024$, $pI-II_{ФЖЄЛ} = 0,418$, $pI-II_{ОФВ_1/ФЖЄЛ} = 0,138$). Таким чином, результати вимірювання FeNO у групах дослідження у подальшому також повинні інтерпретуватися з урахуванням поправки на значення показників ФЗД.

У цілому в групах порівняння знайдені достовірні ($p = 0,021$) відмінності за рівнем FeNO (рис. 5.2.1).

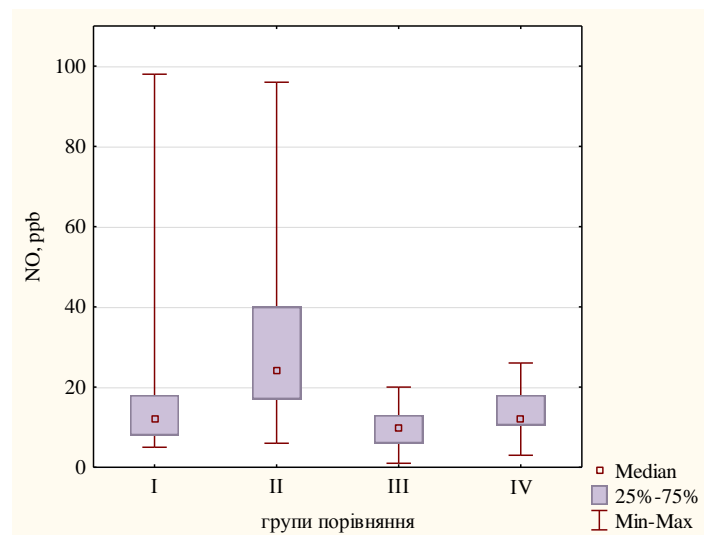


Рис. 5.2.1 Рівень FeNO у групах порівняння

Найвищі показники FeNO були зареєстровані серед хворих на ХОЗЛ у загостренні (24,0 [17,0-40,0] ppb). Вони достовірно відрізнялися від відповідних показників у всіх інших групах порівняння ($pI-II < 0,001$; $pII-III < 0,001$; $pII-IV = 0,014$). Таким чином, можна зробити висновок, що при загостренні ХОЗЛ рівень FeNO збільшується як у порівнянні зі здоровими особами та хворими із серцево-судинною патологією, так і у зіставленні зі стабільними пацієнтами.

Навпаки, рівень FeNO у хворих на ХОЗЛ, що знаходилися у відносній ремісії (12,0 [8,0-18,0] ppb) достовірно не відрізнявся ані від здорових осіб (10,0 [6,0-13,0] ppb, $p = 0,231$), ані від хворих на ІХС/гіпертонічну хворобу (12,0 [6,0-13,0] ppb, $p = 0,999$). Такі дані свідчать про те, що при наявності стабільної ХОЗЛ у цілому у популяції FeNO суттєво не змінюється. Присутність серцево-судинної патології також не впливає на рівень цього показника ($r_{III-IV} = 0,361$). Таким чином, є імовірним висновок, що показник FeNO є суто респіраторним маркером, що відбиває саме гострі запальні зміни в дихальному апараті і не є чутливим до впливу існуючої патології серцево-судинної системи, зокрема тієї, що супроводжується ендотеліальною дисфункцією.

Хоча всі групи дослідження в цілому були порівняні за антропометричними даними, для більш точної оцінки можливого впливу цих характеристик на рівень FeNO був проведений кореляційні аналіз відповідних значень показників (табл. 5.2.4).

Таблиця 5.2.4

Кореляція між FeNO та антропометричними характеристиками груп

Групи	Показники							
	Вік, роки		Зріст, см		Маса, кг		ІМТ, кг/м ²	
	R	p	R	p	R	p	R	p
I (n = 68)	-0,02	0,887	0,18	0,161	0,02	0,184	0,01	0,075
II (n = 23)	-0,07	0,766	0,74	0,073	0,29	0,181	0,26	0,227
III (n = 21)	-0,02	0,894	0,31	0,156	0,19	0,324	0,21	0,625
IV (n = 24)	0,12	0,623	0,19	0,438	0,21	0,547	0,08	0,672

Не встановлено достовірного впливу жодного з антропометричних показників на рівень NO в повітрі, що видихується, ані у хворих на ХОЗЛ, ані в індивідів з кардіальною патологією, ані в здорових осіб.

Враховуючи факт, що кількість жінок у групі II а також у групах контролю (III-IV) була надто малою, співставлення FeNO у осіб відмінної статі проводилося лише для найбільш численної групи (I) – стабільних хворих на ХОЗЛ (рис. 5.2.2). З'ясовано, що рівень цього показника у цілому не відрізнявся достовірно ($p = 0,479$) у чоловіків (12,0 [7,0-18,0] ppb) та жінок (13,5 [10,5-16,0] ppb). Тобто стать не впливає на FeNO в стабільних хворих на ХОЗЛ.

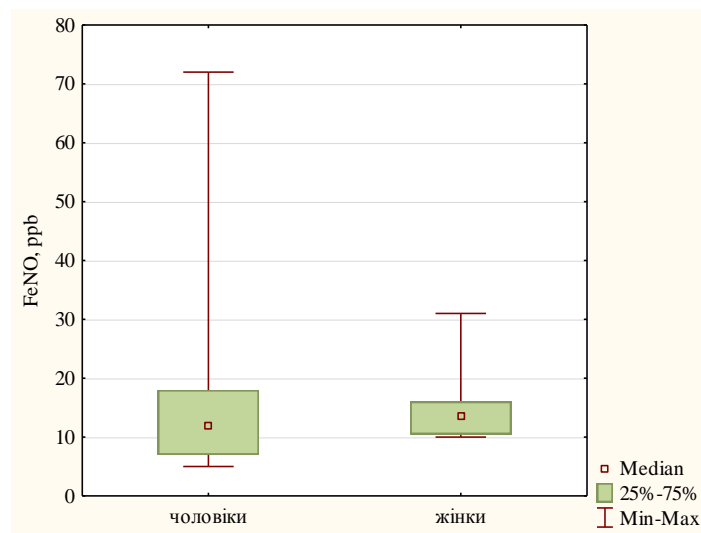


Рис. 5.2.2 Рівень FeNO у стабільних хворих на ХОЗЛ відмінної статі

Оскільки проведений попередній аналіз дозволив виявити відмінності між групами за характеристиками ФЗД, для визначення їх впливу на рівень FeNO, був проведений кореляційний аналіз (табл. 5.2.5).

Встановлено, що як у хворих на ХОЗЛ, так і у пацієнтів із патологією серцево-судинної системи, а також у здорових осіб, значення показників ФЗД ніякою мірою не впливають на результати вимірювання FeNO.

Таким чином, можна припустити, що FeNO відбиває ступень запалення у дихальних шляхах незалежно від їх стану їх прохідності, тому при ХОЗЛ FeNO, імовірно, може бути використаним як додаткова ознака при фенотипуванні захворювання.

Кореляція між FeNO та показниками ФЗД у групах порівняння

Групи	Показники					
	ОФВ ₁ , % належних		ФЖЄЛ, % належних		ОФВ ₁ /ФЖЄЛ %	
	R	p	R	p	R	p
I (n = 68)	0,18	0,245	-0,03	0,202	0,12	0,340
II (n = 23)	-0,27	0,219	-0,02	0,913	-0,23	0,333
III (n = 21)	0,01	0,935	0,06	0,867	0,16	0,657
IV (n = 24)	-0,15	0,325	0,10	0,881	0,17	0,765

Існуючі в сучасній літературі дані про можливий вплив тютюнокуріння на рівень FeNO [434] обґрунтували необхідність порівняння цього показника в осіб із різним статусом куріння. По-перше були проаналізовані результати вимірювання FeNO у осіб без ознак ХОЗЛ. Найнижчі значення були встановлені серед здорових курців (6,0 [6,0-9,0] ppb), і вони суттєво відрізнялися від результатів здорових осіб, які ніколи не курили ($p = 0,023$), а також курців з серцево-судинною патологією ($p = 0,045$) та індивідів із кардіальною патологією, які ніколи не вживали тютюну ($p = 0,002$). При тому усі групи були однорідні за усіма антропометричними характеристиками та показниками ФЗД. В здорових осіб результати FeNO, хоча й не виходили за межі референтних значень, але у групі курців були вдвічі нижчими в порівнянні з тими, хто не курить (12,0 [10,0-15,0] ppb). Така ж сама тенденція стосувалася й хворих із серцево-судинною патологією, де серед курців цей показник склав 11,0 [10,0-12,0] ppb, на відміну від тих, хто ніколи не палив (15,5 [11,0-20,00] ppb). Проте в цьому випадку розрізнення й не були статистично достовірними ($p = 0,263$). Таким чином визначено, що активне тютюнокуріння призводить до зниження рівня NO в повітрі, що видихується в здорових осіб і хворих із кардіологічною патологією. Тобто ще раз підтвердився факт, що врахування

статусу куріння при вивченні цього показника в об'єкта дослідження цієї дисертаційної роботи, а саме хворих на ХОЗЛ, виглядає дуже важливим.

Зважаючи на встановлені відмінності за показником FeNO в осіб із різним статусом куріння, доцільним вважалося вивчення кореляції між концентрацією NO у повітрі, що видихується, та індексом «п/р» (табл. 5.2.6). Але, попри очікування, у жодній з груп, значущого та достовірного зв'язку між цими показниками встановлено не було. Таким чином, імовірно, що на рівень FeNO у осіб без ознак обструкції та хворих на ХОЗЛ впливає наявність самого факту тютюнокуріння, а стаж цієї шкідливої звички немає значення.

Таблиця 5.2.6

Кореляція між FeNO та стажем куріння в групах порівняння

Характеристики кореляції	Групи			
	I (n = 68)	II (n = 23)	III (n = 21)	IV (n = 24)
R	0,22	0,22	-0,11	0,09
p	0,318	0,320	0,602	0,690

Результати, що були отримані при опрацюванні даних суб'єктів груп III та IV, навели на думку про необхідності більш детального аналізу FeNO у залежності від окремих характеристик безпосередньо у об'єкта дослідження цієї дисертаційної роботи, а саме у пацієнтів з ХОЗЛ.

Як було зазначене вище, в обох групах були представлені й індивіди, які ніколи не курили, і курці, і ти, хто позбавився цієї шкідливої звички, і у цілому за статусом куріння групи I і II не відрізнялися суттєво.

У обох групах хворих рівень FeNO був окремо підрахований у осіб із різним відношенням до куріння. У групі I серед курців він становив 12,00 [7,00-16,50] ppb, в екс-курців – 12,0 [8,0-19,5] ppb, у тих, хто ніколи не курил – 10,5 [10,0-12,0] ppb. Тобто, напрутивагу здоровим особам, різниця в рівні FeNO у стабільних хворих на ХОЗЛ із різним статусом куріння не була достовірною

($p = 0,344$), хоча спостерігалася тенденція, щодо збільшення показника у курців та колишніх курців.

У групі II показники FeNO також були визначені окремо для пацієнтів із різним статусом вживання тютюну. Для тих, хто курил, вони склали 22,00 [17,00-30,00] ppb, для экс-курців – 31,5 [15,5-68,0] ppb, для осіб, які ніколи не курили – 25,5 [22,0-29,0] ppb. Як і у групі I, показники FeNO для осіб із різним статусом куріння не відрізнялися достовірно ($p = 0,814$). Однак привертає увагу той факт, що у колишніх курців розбіг мінімальних, максимальних значень та квартилей цього показника був дещо більшим, ніж у курців та тих, хто ніколи не курил.

Таким чином, за даними дослідження можливе припущення, що на відміну від осіб без ознак бронхообструкції, і при стабільному перебігу ХОЗЛ, і при загостренні захворювання, зниження FeNO під впливом куріння нівелюється вираженим запаленням у дихальних шляхах. Тому у курців з ХОЗЛ навіть невисокі значення FeNO не включають наявності запального процесу у респіраторній системі.

При порівнянні показників FeNO у пацієнтів групи I, які ніколи не курили, з відповідними значеннями у групах II, III і IV різниця не була достовірною ($p = 0,109$). При порівнянні показників FeNO у пацієнтів групи II, які ніколи не курили, з відповідними значеннями у групах III і IV відмін також встановлено не було ($p = 0,770$). Навпаки, за результатами аналізу показників курців групи I у порівнянні зі значеннями FeNO у осіб, що курять, у групах II, III і IV встановлені статистично значущі відмінності ($p = 0,001$). Так, при загостренні ХОЗЛ, у курців FeNO достовірно більше, ніж у пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ ($p = 0,003$), здорових курців ($p = 0,001$) та курців з серцево-судинною патологією ($p = 0,005$). У період ремісії у курців з ХОЗЛ FeNO достовірно вище, ніж у курців без ознак бронхообструкції ($p = 0,025$). Такі дані підтверджує гіпотезу про те, що наявність активного куріння тютюну значною мірою впливає на ступень ураження бронхо-легеневої системи у стабільних хворих на ХОЗЛ.

Окремо слід висвітлити результати обробки показників FeNO у пацієнтів з ХОЗЛ, які курили у минулому. У період ремісії цей показник був вищим ($p = 0,002$), ніж у здорових курців, та не відрізнявся від тих індивідів без ознак обструкції, які ніколи не курили ($p = 0,756$). Але у той же час встановлено, що у разі загострення FeNO у екс-курців стає достовірно більшим у порівнянні з періодом ремісії ($p = 0,026$). При загостренні він є вищим, ніж у здорових курців ($p = 0,004$), а також ніж у тих здорових осіб, які ніколи не курили ($p = 0,028$). Отже, навіть припинення активного вживання тютюну не зменшує сили місцевої запальної відповіді під час загострення у хворих на ХОЗЛ.

Усім хворим на ХОЗЛ визначався ступень виразності задишки за шкалою mMRC. У групах I і II медіани і кватільні значення цього показника склали відповідно 1,0 [1,0-2,0] та 2,0 [1,0-3,0] бали, і, очікувано, достовірно ($p = 0,005$) відрізнялися. Кореляційний аналіз не встановив значущого зв'язку між виразністю задишки у стабільних хворих на ХОЗЛ ($R = 0,19$ $p = 0,124$) та рівнем FeNO. Проте у пацієнтів під час загострення такий зв'язок був позитивним, середньої сили, але також статистично незначущим ($R = 0,41$ $p = 0,054$).

У кожній з груп пацієнтів ХОЗЛ також були визначені показники FeNO у осіб з різним ступенем бронхіальної обструкції (рис. 5.2.3).

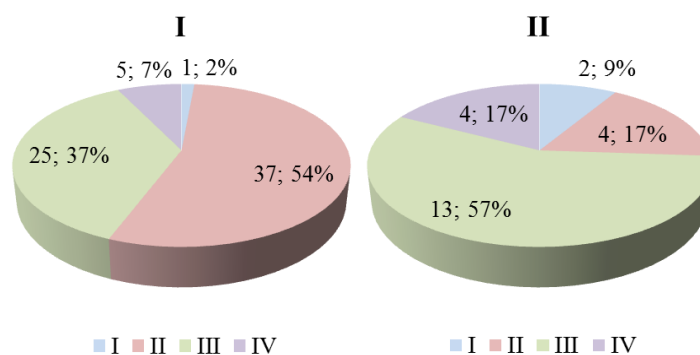


Рис. 5.2.3 Відсотковий розподіл груп I та II за тяжкістю бронхіальної обструкції

За даними спірометричного дослідження, у кожній групі хворих на ХОЗЛ були представлені пацієнти з різним ступенем тяжкості обмеження повітряного потоку у дихальних шляхах – від легкої до дуже тяжкої. Проте групи I і II були різномірні за частками осіб з відмінним ступенем обмеження повітряного потоку ($p = 0,002$ для осіб із ХОЗЛ II). У той же час у групі I не відзначалося статистично значущих ($p = 0,444$) розбіжностей за рівнем FeNO у пацієнтів з різною тяжкістю бронхообструкції (рис. 5.2.4).

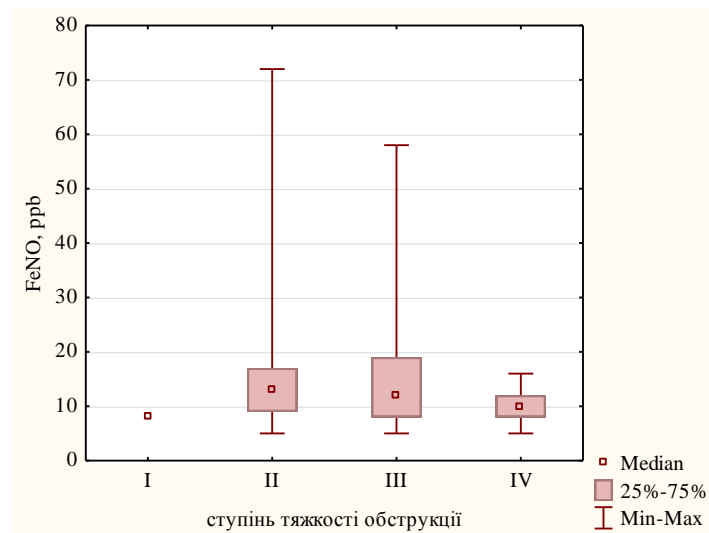


Рис. 5.2.4 Рівень FeNO у стабільних хворих на ХОЗЛ із різним ступенем тяжкості бронхіальної обструкції

У хворих групи II, хоча й спостерігалася тенденція щодо зростання FeNO по мірі збільшення ступеню бронхообструкції (рис. 5.2.5), однак такі відмінності теж не були статистично достовірними ($p = 0,301$). Отримані дані ще раз підтверджують відсутність зв'язку між рівнем FeNO та ступенем порушень повітряного потоку у хворих на ХОЗЛ незалежно від фази захворювання.

Відповідно до нової класифікації ХОЗЛ, у групах I і II були виділені частки осіб, що належали до груп A, B, C, D (рис. 5.2.6).

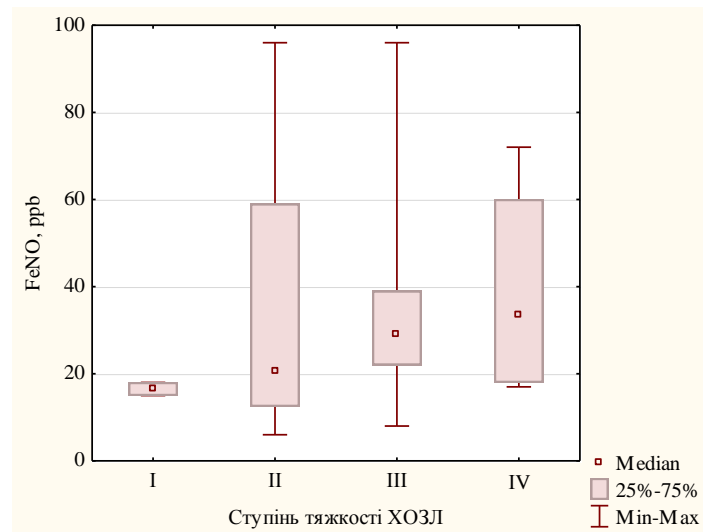


Рис. 5.2.5 Рівень FeNO у хворих із загостренням ХОЗЛ із різним ступенем тяжкості бронхіальної обструкції.

Для класифікування хворих групи II використовувалися дані анкетування за шкалою mMRC під час ремісії.

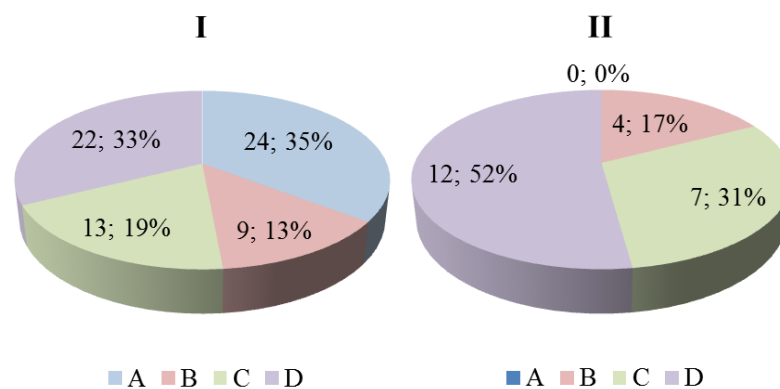


Рис. 5.2.6 Розподіл пацієнтів груп I та II за групами A, B, C, D.

Встановлено, що обидві групи суттєво ($p = 0,001$ для відсотку хворих, що належали до категорії A) відрізнялися за якісним складом.

Рівень FeNO у групі I хоча й був дещо більшими у хворих з маніфестними клінічними проявами (групи B і D), але не відрізнялися

достовірно ($p = 0,452$) ані меж собою, ані від показників хворих категорій А і С (рис. 5.2.7).

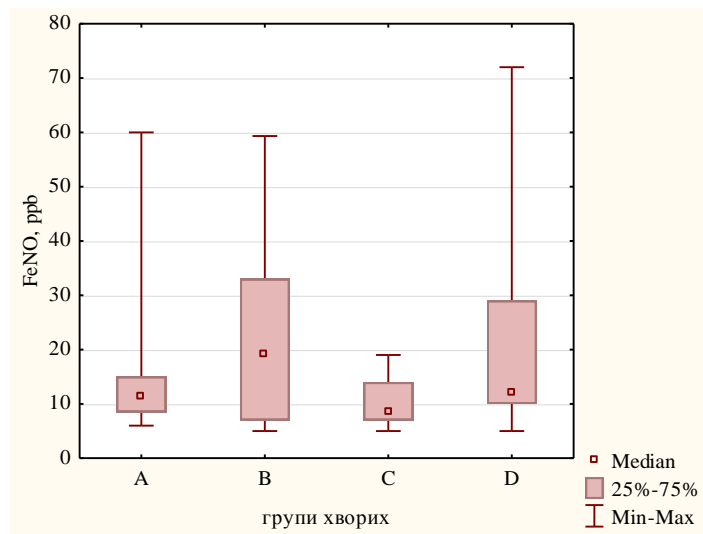


Рис. 5.2.7 Рівень FeNO у стабільних хворих на ХОЗЛ груп А, В, С, D.

Серед пацієнтів із загостренням ХОЗЛ (рис. 5.2.8) були отримані аналогічні результати ($p = 0,648$), навіть за відсутності хворих групи А.

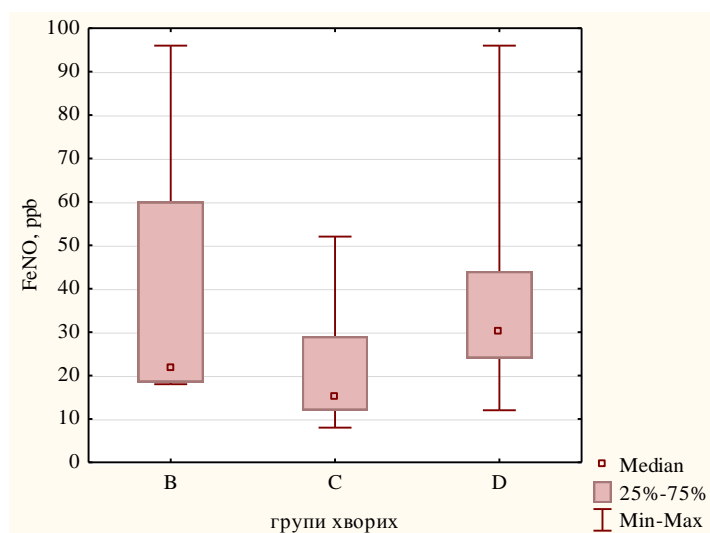


Рис. 5.2.8 Рівень FeNO у хворих із загостренням ХОЗЛ, що належать до категорій В, С, D

В жодній з груп хворих на ХОЗЛ не було встановлено відмінностей при порівнянні FeNO між групами А, В, С, D. Такі результати надають можливість припустити, що FeNO не є інформативним у прогнозуванні ризику майбутніх загострень, бо саме на цьому критерії ґрунтується розподіл хворих на групи А, В, С, D.

Кількість загострень ХОЗЛ протягом минулого року у групах I та II достовірно ($p < 0,001$) відрізнялася і склала відповідно 1,0 [0,0-2,0] та 2,0 [1,0-4,0] випадки. В жодній з груп не було встановлено достовірного кореляційного зв'язку між кількістю загострень та рівнем FeNO ($R = -0,05$, $p = 0,746$ для групи I; $R = 0,05$, $p = 0,823$ для групи II). Це підтвердило припущення про неінформативність використання FeNO для прогнозування кількості загострень захворювання у загальній популяції хворих на ХОЗЛ. Подібні дані були отримані й при пошуку взаємозв'язку між FeNO і кількістю госпіталізацій внаслідок загострення ХОЗЛ ($R = -0,02$, $p = 0,927$ для групи I; $R = 0,03$, $p = 0,911$ для групи II). Але при окремому обчислюванні зв'язку між FeNO та кількістю загострень у курців групи I, виявлено, що ці показники достовірно ($p = 0,006$) помірно позитивно корелюють ($R = 0,54$) (рис. 5.2.9).

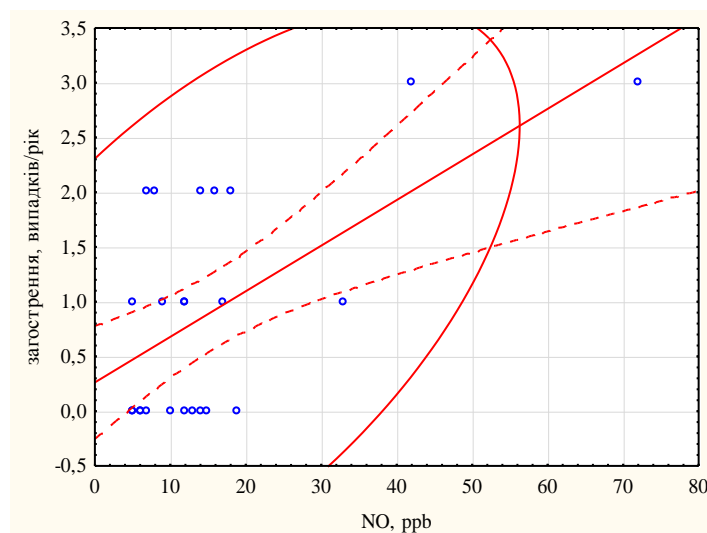


Рис. 5.2.9 Зв'язок FeNO з кількістю загострень протягом минулого року у стабільних хворих із ХОЗЛ, які курять

При цьому для будь-якої іншої категорії стабільних хворих на ХОЗЛ (екс-курці або ті, що ніколи не курили) достовірного кореляційного зв'язку між зазначеними вище показниками встановлено не було. Теж саме стосується і кожної категорії (за статусом куріння) хворих із загостренням ХОЗЛ ($p > 0,05$ для всіх). Тобто лише у стабільних курців можна припустити, що підвищення рівню FeNO має значення для прогнозування ризику загострень захворювання.

Тривалість захворювання на момент включення у дослідження була приблизно однаковою у групах порівняння ($p = 0,573$) і дорівнювала 5,0 [3,0-11,5] рокам у групі I і 6,0 [3,0-11,0] рокам у групі II. При цьому навіть слабкого зв'язку між тривалістю захворювання та рівнем FeNO не було знайдено ані у стабільних хворих на ХОЗЛ ($R = 0,01$, $p = 0,988$), ані у пацієнтів із загостренням захворювання ($R = 0,01$, $p = 0,997$). Вік початку ХОЗЛ також не корелював з рівнем FeNO у обох групах хворих ($R = 0,03$, $p = 0,752$ для групи I та $R = 0,09$, $p = 0,811$ для групи II).

Усім пацієнтам груп I та II було проведено вимірювання SpO_2 . У групі I переважну ($p < 0,001$) більшість складала особи без ознак гіпоксії – 56 хворих ($(82,4 \pm 4,6) \%$). Лише у 12 пацієнтів ($(17,7 \pm 4,6) \%$) було діагностовано ДН першого ступеня. У групі II, навпаки, переважна ($p = 0,001$) більшість хворих мала ознаки ДН (першого ступеню – 16 осіб ($(69,6 \pm 9,6) \%$), другого ступеня – одна особа ($(4,3 \pm 4,3) \%$). Хворі ж з нормальною SpO_2 були у меншості – 6 осіб ($(26,1 \pm 9,2) \%$). Тому зрозуміло, що медіанні значення і квартилі SpO_2 у групі I ($95,0 [94,0-97,0] \%$) достовірно відрізнялися від показників у групі II ($93,0 [92,0-96,0] \%$), $p = 0,004$. Проте показник SpO_2 не продемонстрував суттєвого впливу на рівень FeNO ані серед стабільних пацієнтів ($R = 0,32$, $p = 0,139$), ані серед хворих із загостренням ХОЗЛ ($R = 0,13$, $p = 0,285$).

Далі було проаналізовано залежність між ознаками СЗР та змінами показників FeNO у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу та під час загострення. Перш за все, був оцінений рівень СРБ – універсального маркера СЗР. У групі I його значення коливалися від 1,7 до 21,2 мг/л та склали 5,5 [3,0-9,5] мг/л. У хворих групи II, вочевидь у наслідок загострення захворювання, цей показник

коливався у межах від 2,2 до 25,3 мг/л, був достовірно ($p = 0,002$) більшим, ніж у групі I, і дорівнював 9,8 [7,9-10,9] мг/л. Однак і у даному випадку статистично значущих зв'язків між рівнем СРБ та FeNO знайдено не було, як при стабільному перебігу ХОЗЛ ($R = -0,18$, $p = 0,151$), так і під час загострення захворювання ($R = 0,07$, $p = 0,759$). Схожі результати були отримані при підрахуванні загальної кількості лейкоцитів у венозній крові у пацієнтів з ХОЗЛ. Природно, що цей показник був достовірно ($p = 0,032$) більшим у групі II (13,5 [6,6-19,2]* 10^9 клітин/л) у порівнянні із кількістю лейкоцитів у групі I (6,9 [5,7-7,3]* 10^9 клітин/л). Однак кореляційний аналіз не встановив достовірного взаємозв'язку загальної кількості лейкоцитів зі значеннями FeNO ($R = -0,19$, $p = 0,472$ у групі I і $R = 0,13$, $p = 0,698$ у групі II). Таким чином, можливо припустити, що виразність СЗР при ХОЗЛ не завжди є дзеркальним відбитком локального ураження дихальних шляхів. Тому врахування обох процесів є невід'ємною умовою успішного ведення таких хворих.

З урахуванням результатів, отриманих на попередніх етапах дослідження, доцільним здалося виявлення можливої залежності між типом запальної відповіді та рівнем FeNO у стабільних хворих на ХОЗЛ та тих, хто знаходився у фазі загострення захворювання. Для цього, по-перше, була визначена наявність та поширення того чи іншого типу СЗР у хворих груп порівняння (табл. 5.2.7).

Таблиця 5.2.7

Наявність та тип СЗР у групах хворих на ХОЗЛ

Показники, одиниці вимірювання	Група I (n = 68)	Група II (n = 23)	p
Тип СЗР:			
1) Нейтрофільний, n ($P \pm m$ %)	8 (11,8 \pm 3,9)	13 (56,5 \pm 10,3)	< 0,001
2) Еозинофільний, n ($P \pm m$ %)	8 (11,8 \pm 3,9)	4 (17,4 \pm 7,9)	0,490
3) Лімфоцитарний, n ($P \pm m$ %)	3 (4,4 \pm 2,5)	4 (17,4 \pm 7,9)	0,044
4) Відсутність СЗР, n ($P \pm m$ %)	49 (72,0 \pm 5,4)	2 (8,7 \pm 5,9)	< 0,001

Серед стабільних хворих на ХОЗЛ, згідно з даними загального аналізу крові, переважна більшість осіб не мала виразних ознак СЗР. Навпаки, при загостренні таких хворих було менше 10 %. У більш ніж половини пацієнтів із загостренням ХОЗЛ СЗР була нейтрофільною. У стабільних осіб нейтрофіліоз був лише у кожного десятого. При загостренні підвищена кількість еозинофілів зустрічалася приблизно у 1,5 рази частіше, ніж у хворих, що знаходилися у ремісії, проте такі відмінності не були достовірними. Дещо більшою у групі II була й кількість осіб із лімфоцитарним типом СЗР. Жодної особи з підвищеною кількістю моноцитів або базофілів не було визначено ані у групі I, ані у групі II.

У хворих на ХОЗЛ у групі I кількість лімфоцитів ($R = 0,11$, $p = 0,596$), базофілів ($R = 0,19$, $p = 0,678$), та моноцитів ($R = 0,04$, $p = 0,934$) у венозній крові ніякою мірою не була пов'язана з FeNO. У той же час встановлений помірний ($R = 0,36$), але недостовірний ($p = 0,172$) зв'язок між кількістю нейтрофілів та FeNO. Навпаки, кількість еозинофілів у системному кровообігу у хворих, які знаходилися у ремісії достовірно ($p < 0,001$) позитивно помірно ($R = 0,621$) корелювала з рівнем FeNO (рис. 5.2.10).

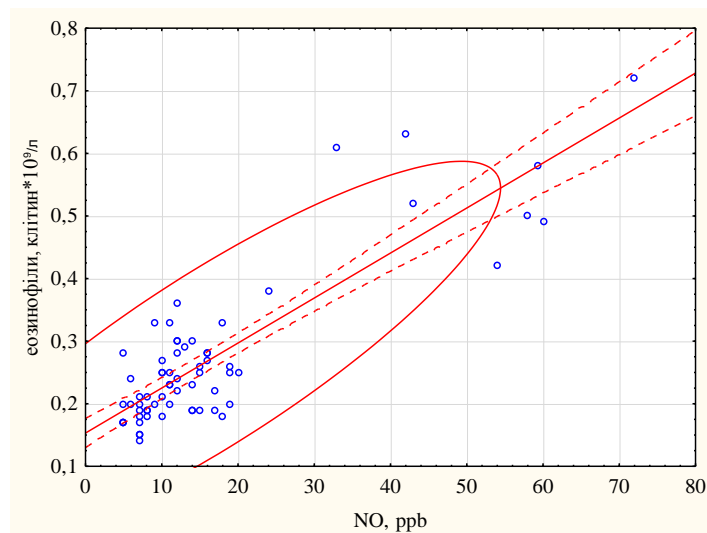


Рис. 5.2.10 Зв'язок FeNO з кількістю еозинофілів у венозній крові у хворих із ХОЗЛ у стабільну фазу

У групі II були отримані аналогічні результати стосовно до кореляційних зв'язків між рівнем FeNO та кількістю лімфоцитів ($R = 0,15$, $p = 0,637$), базофілів ($R = 0,08$, $p = 0,926$), та моноцитів ($R = 0,01$, $p = 0,975$). Також виявлений помірний ($R = 0,40$), але недостовірний ($p = 0,064$) зв'язок між кількістю нейтрофілів та FeNO. Проте, як і у групі I, кількість еозинофілів у системному кровообігу у хворих, що знаходилися у загостренні, достовірно ($p = 0,003$) позитивно помірно ($R = 0,59$) корелювала з FeNO (рис. 5.2.11).

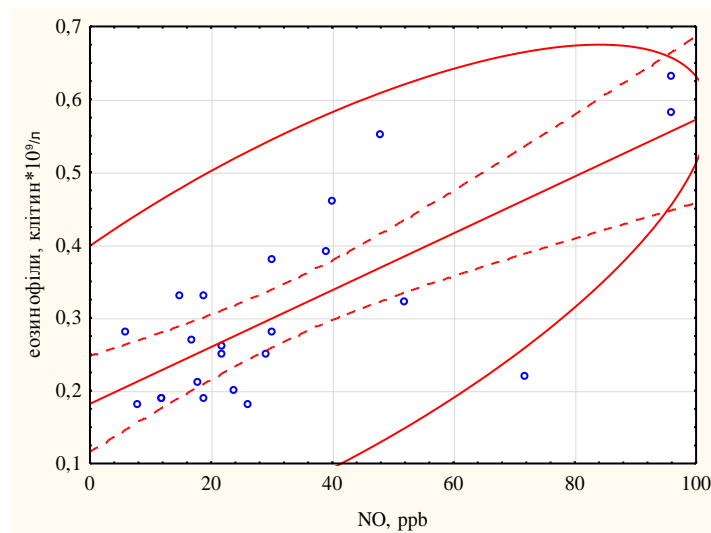


Рис. 5.2.11 Зв'язок FeNO з кількістю еозинофілів у венозній крові у хворих із загостренням ХОЗЛ

Таким чином, можна стверджувати про зв'язок між еозинофільною СЗР та рівнем FeNO у хворих на ХОЗЛ незалежно від фази захворювання.

Оскільки у курців з ХОЗЛ, що знаходилися у стабільній фазі захворювання, виявлено, що зміни у FeNO можуть підвищувати ризик виникнення загострень, лише для цієї групи є доцільним визначення прогностичної значущості підвищення рівню FeNO. Отже серед курців зі стабільним ХОЗЛ були відокремлені особи, в яких не було загострень у минулому році ($n = 11$), та ти, хто мав принаймні одне загострення протягом минулого року ($n = 13$), які не відрізнялися достовірно за основними клініко-

антропометричними характеристиками ($p > 0,05$ для всіх). Далі був виділений діапазон коливань показника у 10 ppb, обчислене критичне значення FeNO, що збільшує ризик загострення у стабільних амбулаторних курців з ХОЗЛ, та визначена його діагностична значущість (табл. 5.2.8)

Таблиця 5.2.8

Результати обчислення значення FeNO, яке збільшує ризик загострення у стабільних амбулаторних курців з ХОЗЛ та їх діагностична значущість

Значення FeNO	Градації	OR [95 % CI]	ДК	Ij	I	p
FeNO > 10 ppb	так	9,63 [1,38-67,25]	4	0,97	2,41	0,021
	ні	0,10 [0,01-0,72]	-6	1,45		
FeNO > 20 ppb	так	1,81 [0,14-23,26]	2	0,06	0,06	0,565
	ні	0,55 [0,04-7,03]	0	0,00		
FeNO > 30 ppb	так	1,81 [0,14-23,26]	2	0,06	0,06	0,565
	ні	0,55 [0,04-7,03]	0	0,00		

Визначено, що FeNO > 10 ppb є значущим маркером можливості загострення у стабільних хворих на ХОЗЛ, які курять. Інформативність наявності цієї ознаки більш, ніж у 4 рази перевищує встановлене порогове значення. Отримані дані наочно вказують, що наявність FeNO > 10 ppb майже у 10 разів збільшує шанси на виникнення загострення у обраної категорії хворих. Проте ДК у даному випадку не досягнув граничного значення ± 13 балів.

5.3 Плазмовий сурфактантний білок Д як специфічний маркер ураження бронхолегеневої системи при ХОЗЛ

Значною перешкодою в покращенні якості терапії хворих на ХОЗЛ є недостатність суто специфічних легеневих біомаркерів, які були б доступними й могли використовуватися для діагностики, оцінки прогнозу для перебігу

захворювання та ефективності запропонованих лікувальних стратегій. За думкою *Bucher зі співавт.* ідеальна кінцева точка пульмонологічних досліджень має бути біологічно правдоподібною з точки зору її ролі у патогенезі захворювання, повинна міцно асоціюватися з клінічно значущими наслідками хвороби (наприклад, смертністю), а довгострокові рандомізовані дослідження повинні продемонструвати, що зміни обраної ознаки пов'язані із відповідними змінами в цільовому наслідку [527]. Для ХОЗЛ до теперішнього часу не існувало показника, що відповідав би усім переліченим критеріям [474]. Однак останнім часом у наукових публікаціях з'явилося припущення про те, що в ролі потенційного легенево-специфічного маркера може виступати СБД [50, 170, 399, 468]. Проте дані стосовно значення цього показника для оцінки та прогнозування перебігу дуже обмежені. Тому завданням цього розділу дисертаційної роботи було покращення діагностики ХОЗЛ шляхом встановлення специфічності СБД як маркера локального ураження респіраторної системи при ХОЗЛ; визначення його плазмової концентрації при стабільному перебігу захворювання; ідентифікація факторів, що впливають на його рівень у периферійному кровотоці та оцінка можливості застосування результатів вимірювання СБД у плазмі хворих на ХОЗЛ у якості предикторів загострення захворювання.

Для виконання завдання даного етапу роботи з 2011 по 2013 рр.. у проспективне дослідження після підписання інформованої згоди було залучено 80 осіб. Основну групу склали 44 амбулаторних хворих на ХОЗЛ, які перебували у стабільному стані. Для встановлення специфічності СБД як маркера ураження респіраторної системи до груп порівняння увійшло 10 амбулаторних хворих зі стабільною ІХС без ознак ХОЗЛ та 26 практично здорових волонтерів. Крім відсутності будь-якої значущої патології, усі здорові особи мали нормальні показники артеріального тиску, спірографії, а також концентрацію загального холестерину плазми менше, ніж 5,5 ммоль/л. Діагноз ХОЗЛ верифікувався відповідно до існуючих вітчизняних та міжнародних стандартів [30, 287, 290]. Усі пацієнти приймали стандартну терапію згідно зі

стадією порушення прохідності дихальних шляхів та групою захворювання. Наявність ІХС оцінювалася на підставі даних медичних карток амбулаторних хворих, результатів збирання анамнезу та об'єктивного дослідження, а також за показників вимірювання артеріального тиску, ЕКГ, ЕхоКГ, ліпідів крові. Діагноз ІХС встановлювався відповідно до критеріїв, що викладені у відповідних протоколах надання медичної допомоги хворим у нашій країні [35]. Критеріями виключення з даного етапу дослідження була наявність будь-яких хронічних захворювань респіраторної системи, крім ХОЗЛ, а також відмова від участі у дослідженні; нездатність виконувати тести функціональної діагностики відповідно до міжнародних та вітчизняних стандартів; наявність будь-якої гострої респіраторної інфекції, загострення ХОЗЛ або будь-якого стану, що потребував невідкладної допомоги на момент включення у дослідження; зловживання алкоголем та/або наркотичними речовинами. Усім особам проводилося визначення антропометричних показників (зросту, ваги, статі, віку, ІМТ), оцінювався статус куріння (курці, екс-курці, особи, які ніколи не курили), розраховувався стаж куріння за допомогою індексу «п/р». Всім досліджуваним проводилася спірометрія та вимірявся рівень СБД у плазмі венозної крові. Хворим на ХОЗЛ поряд з традиційним обстеженням (збір скарг та анамнезу захворювання, включаючи вік початку та стаж ХОЗЛ, наявність і кількість загострень у минулому році і госпіталізацій у зв'язку з ними; оцінка наявності супутньої патології; фізикальне дослідження) проводилося анкетування за шкалою mMRC, оцінювалися показники загального аналізу крові та рівню СРБ у сироватці крові. Для оцінки наявності та ступеню гіпоксії вимірювалася SpO_2 . Послідовний опис методик усіх досліджень, що застосовувалися на даному етапі виконання дисертаційної роботи, наведений у розділі 2.

Відповідно до завдання дослідження, перш за все була вивчена специфічність показнику СБД для оцінки уражень саме респіраторної системи. Для цього даний показник був визначений та порівняний у хворих на ХОЗЛ (група I), пацієнтів з ІХС (група II) та здорових осіб (група III). Для уникнення

впливу інших факторів на величину СБД усі групи були зіставлені за основними характеристиками (табл. 5.3.1).

Таблиця 5.3.1

Загальні характеристики груп порівняння

Групи	Стать: чоловіки, n ((P ± m) %)	Вік, роки Me [25 %-75 %]	Маса, кг Me [25 %-75 %]	ІМТ, кг/м ² Me [25 %-75 %]
I (n = 44)	39 (88,6 ± 4,8)	63,0 [57,5-67,0]	83,2 [71,1-88,8]	26,7 [23,8-28,9]
II (n = 10)	7 (70,0 ± 14,9)	61,5 [57,0-66,0]	73,5 [59,0-85,0]	21,5 [20,0-28,0]
III (n = 26)	23 (88,5 ± 6,3)	56,5 [54,0-59,0]	77,0 [68,0-89,0]	25,3 [23,0-29,0]
p	> 0,05	< 0,001	0,191	0,147

При порівнянні антропометричних показників у групах встановлено, що вони були однаковими за статевим складом. Переважну ($p < 0,05$) більшість у кожній з них складала чоловіки. Всі три групи були однаковими за зростом, вагою та ІМТ. Вік досліджуваних дещо відрізнявся у хворих на ХОЗЛ, ІХС та здорових індивідів. Попарне порівняння не виявило відмін за віком між групами I і II ($p = 0,811$). Але незважаючи на те, що в кожній групі переважали літні особи, здорові індивіди були достовірно молодші і за хворих на ХОЗЛ ($p < 0,001$), та хворих на ІХС ($p = 0,020$). Такі результати потребують обов'язкового врахування вікового фактору при інтерпретуванні результатів.

Далі хворі груп дослідження були порівняні за статусом куріння. Встановлено, що у кожній з них були особи, які ніколи не курили, а також курці у теперішньому часі та у минулому. При тому за відсотковим складом групи суттєво не відрізнялися між собою (табл. 5.3.2).

Таблиця 5.3.2

Характеристика статусу куріння у групах порівняння

Групи, (n)	Курців, n ((P ± m) %)	Екс-курців, n ((P ± m) %)	Тих, хто ніколи не курив, n ((P ± m) %)
I (n = 44)	18 (40,9 ± 7,4)	21 (47,7 ± 7,5)	5 (11,4 ± 4,8)
II (n = 10)	6 (60,0 ± 15,5)	2 (20,0 ± 12,7)	2 (20,0 ± 12,7)
III (n = 26)	12 (46,1 ± 9,8)	10 (38,5 ± 9,5)	4 (15,4 ± 7,1)
p	I-II = 0,273 II-III = 0,457 I-III = 0,668	I-II = 0,105 II-III = 0,261 I-III = 0,451	I-II = 0,385 II-III = 0,544 I-III = 0,445

Стаж куріння відрізнявся ($p = 0,032$) між групами і склав у хворих на ХОЗЛ 45,0 [25,0-60,0], на ІХС – 32,5 [25,0-40,0], у здорових – 21,0 [10,0-34,0] п/р. Відмінності між групами не були значущими ($p = 0,158$). Однак здорові особи мали достовірно меншій стаж куріння у порівнянні з пацієнтами груп I ($p < 0,001$) та II ($p = 0,039$). Таким чином, при подальшому статистичному аналізі вважається доцільним також обов'язкове врахування стажу куріння.

В групах порівняння були обчислені основні показники ФЗД (табл. 5.3.3).

Таблиця 5.3.3

Основні показники ФЗД у групах порівняння

Показники, одиниці вимірювання	Група I (n = 44)	Група II (n = 10)	Група III (n = 26)	p
ОФВ ₁ Ме [25 %-75 %], % належних	49,9 [40,4-65,4]	93,5 [92,0-95,0]	95,3 [92,4-98,7]	0,015
ФЖЕЛ Ме [25 %-75 %], % належних	83,4 [75,1-86,9]	98,9 [90,05-102,50]	101,2 [89,80-103,30]	0,049
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ Ме [25 %-75 %], %	47,45 [36,6-57,3]	92,6 [88,8-96,9]	93,67 [87,2-98,2]	0,008

Зрозуміло, що групи порівняння вельми відрізнялися за усіма характеристиками ФЗД, хоча показники хворих на ІХС та здорових осіб й були приблизно однаковими ($p > 0,05$ для всіх). З цієї точки зору вивчення взаємозв'язку між станом ФЗД та рівнем СБД виглядає обґрунтованим.

Відповідно до завдання даного розділу дисертаційної роботи у групах були обчислені та порівняні медіанні та кватильні значення СБД (рис. 5.3.1).

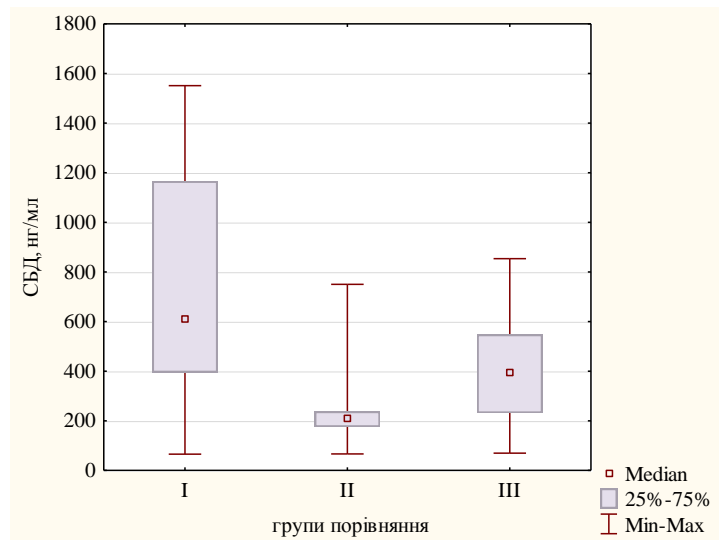


Рис. 5.3.1 Показники концентрації СБД у групах порівняння

Мінімальні значення СБД були майже однаковими у групах порівняння: у хворих на ХОЗЛ вони становили 65,6 нг/мл, у хворих на ІХС – 66,5 нг/мл, у здорових осіб – 69,6 нг/мл. Однак максимальний рівень СБД, що зустрівся серед хворих на ХОЗЛ (1551,2 нг/мл), був приблизно вдвічі більшим, ніж у осіб з ІХС (750,1 нг/мл) та здорових індивідів (827,4 нг/мл). При підрахуванні Ме [25 %-75 %] виявлено, що найвищий рівень СБД також був у групі хворих на ХОЗЛ. Він становив 613,2 [395,8-1164,8] нг/мл та достовірно ($p = 0,001$) відрізнявся від здорових (395,1 [232,0-546,8] нг/мл), а також був значно більшим, ніж у осіб з ІХС (208,6 [176,3-236,8] нг/мл, $p < 0,001$). У хворих на ІХС без супутньої легеневої патології був виявлений достовірно нижчий рівень

плазмового СБД не тільки у порівнянні із хворими на ХОЗЛ, але й зі здоровими особами ($p = 0,032$). Механізм цього явища потребує подальшого вивчення.

Оскільки група контролю відрізнялася від інших за віком, ми вважали доцільним вивчити залежність між значенням СБД та віком у групах дослідження. Проведений кореляційний аналіз ні виявив вірогідного зв'язку між плазмовим рівнем СБД та віком ані у здорових ($R = 0,21$, $p = 0,280$), ані в групах хворих ($R = -0,07$, $p = 0,606$ для ХОЗЛ; $R = -0,50$, $p = 0,625$ для ІХС). Також було встановлено, що й жоден з інших антропометричних показників (зріст, вага, ІМТ) не корелював з рівнем СБД ані у здорових осіб, ані у хворих на ХОЗЛ чи ІХС ($p > 0,05$ для всіх). У осіб з різною статтю нами не було встановлено достовірних відмінностей за показником плазмового СБД ані у хворих на ХОЗЛ ($p = 0,153$), ані у пацієнтів з ІХС ($p = 0,342$), ані у здорових осіб ($p = 0,596$). Такі дані свідчать про відсутність впливу статевого фактору на показники плазмового СБД у будь-яких індивідів. Отримані дані надають можливість припустити, що збільшення СБД є маркером ураження суто респіраторної системи і його рівень при ХОЗЛ перевищує показники здорових осіб, навіть коли пацієнти знаходяться у стабільному стані незалежно від їх статі, віку, зросту та статури.

Оскільки вже на першому етапі аналізу даних було встановлено, що група хворих на ХОЗЛ була вельми різномірною за рівнем СБД, і в ній зустрічалися особи як з нормальним, так і з дуже високим значенням цього показника, вважалось доцільним більш детальне визначення факторів, що потенційно чинять вплив на нього саме у даного контингенту хворих. Для виключення впливу на концентрацію СБД інших ніж ХОЗЛ патологічних станів, перш за все була проаналізована супутня патологія в об'єкта дослідження. Виявлено, що у групі І було вісім хворих ($(18,2 \pm 5,8) \%$) без будь-яких значущих коморбідних захворювань, сім пацієнтів ($(15,9 \pm 5,5) \%$) мали принаймні ще одну хронічну патологію, але переважну ($p < 0,05$) більшість (29 індивідів ($(65,9 \pm 7,2) \%$)) складала особи з двома та більше супутніми нозологіями. Підгрупи хворих на ХОЗЛ з різною кількістю коморбідних станів були порівняні за всіма іншими

клініко-антропометричними та функціональними показниками. Рівень СБД між пацієнтами без коморбідної патології (715,5 [398,7-1064,7] нг/мл) не відрізнявся достовірно від осіб з однією (692,4 [437,0-1118,4] нг/мл) або декількома (609,6 [386,1-1058,7] нг/мл) супутніми захворюваннями ($p = 0,833$). Це підтверджує гіпотезу про специфічність СБД як показника, що характеризує стан лише бронхо-легеневого апарату.

Враховуючи отримані дані про низький рівень СБД у хворих на ІХС без ознак бронхообструкції, було прийняте рішення порівняти значення цього показнику у хворих на ХОЗЛ з супутньою ІХС та без неї. Уявилося, що у групі хворих на ХОЗЛ перших було 21, других – 23 особи. У цілому обидві групи хворих на ХОЗЛ були порівняні за статевим складом, віком та стажем куріння. Також пацієнти з ХОЗЛ не відрізнялися за ОФВ₁ в групах з наявністю супутньої ІХС, або без неї ($p = 0,378$). Більш високі значення плазмового СБД було виявлено у хворих на ХОЗЛ без супутньої патології (рис. 5.3.2). Вони становили 945,5 [345,7-1234,7] нг/мл. У групі пацієнтів з ХОЗЛ, які мали супутню ІХС, цей показник на перший погляд здавався нижчим у порівнянні з групою без ІХС – 583,3 [476,7-893,8] нг/мл, – але ці відмінності були статистично недостовірними ($p = 0,324$).

Таким чином, незважаючи на тенденцію до зниження СБД у плазмі хворих на ХОЗЛ за наявності супутньої ІХС, достовірного впливу цієї патології на рівень обраного показника в периферійній крові нами доведено не було. Слід також зазначити, що у обох групах хворих на ХОЗЛ плазмовий СБД був достовірно вищим за відповідні значення у хворих на ІХС без ознак ураження респіраторної системи ($p = 0,001$ для обох груп). Тобто за даними нашого дослідження можна стверджувати, що підвищення плазмового рівню СБД є високоспецифічним маркером ураження респіраторної системи і подальше вивчення його значення для удосконалення діагностики ХОЗЛ є вельми доцільним.

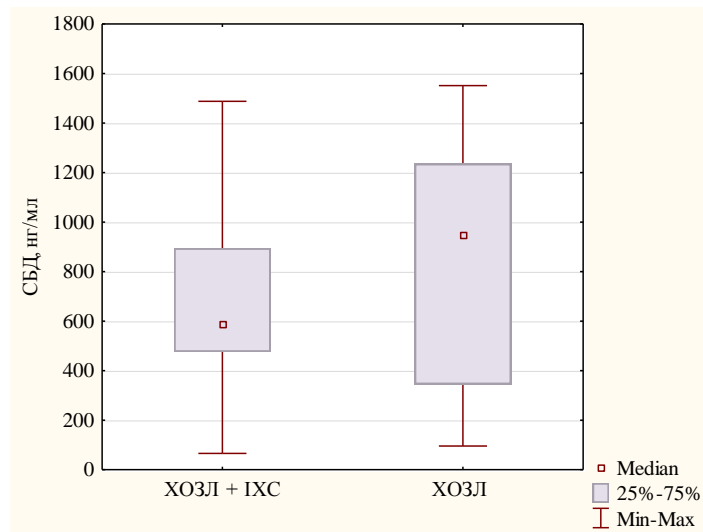


Рис. 5.3.2 Показники концентрації СБД у групах хворих на ХОЗЛ з та без супутньої ІХС

Оскільки відомо, що куріння є основним фактором ризику розвитку ХОЗЛ, досліджувався вплив цієї звички на вміст СБД у плазмі венозної крові хворих з даною патологією. Усі пацієнти групи І були розподілені відповідно до статусу куріння. Уявилося, що переважну більшість серед хворих на ХОЗЛ склали курці у теперішньому, або минулому часі (табл. 5.3.4).

Таблиця 5.3.4

Клінічні характеристики хворих на ХОЗЛ із різним статусом куріння

Курці	Вік, роки Me [25%-75%]	Чоловіки, n ((P ± m) %)	Стаж куріння, п/р Me [25%-75%]	ОФВ ₁ , % належного Me [25%-75%]
так, n=18	59,5 [55,0-63,0]	16 (88,9 ± 7,4)	50,0 [30,0-65,0]	61,4 [41,8-71,5]
екс, n=21	64,0 [62,5-71,0]	20 (95,2 ± 4,7)	45,0 [38,0-60,0]	41,9 [31,4-61,3]
ні, n=5	66,0 [65,0-67,0]	3 (60,0 ± 21,9)	0 [0,0-0,0]	53,2 [51,0-53,9]

Підгрупи з різним статусом куріння були порівняні за статтю та значенням ОФВ₁ (p = 0,098). Ті, хто ніколи не палив, за віком не відрізнялися

достовірно від курців та экс-курців ($p = 0,325$). Однак при попарному порівнянні встановлено, що курці були дещо молодшими, ніж экс-курці ($p = 0,008$). Групи колишніх та теперішніх курців не відрізнялися за стажом куріння ($p = 0,863$).

Проте серед хворих на ХОЗЛ із різним відношенням до куріння були виявлені суттєві відмінності за рівнем плазмового СБД (рис. 5.3.3).

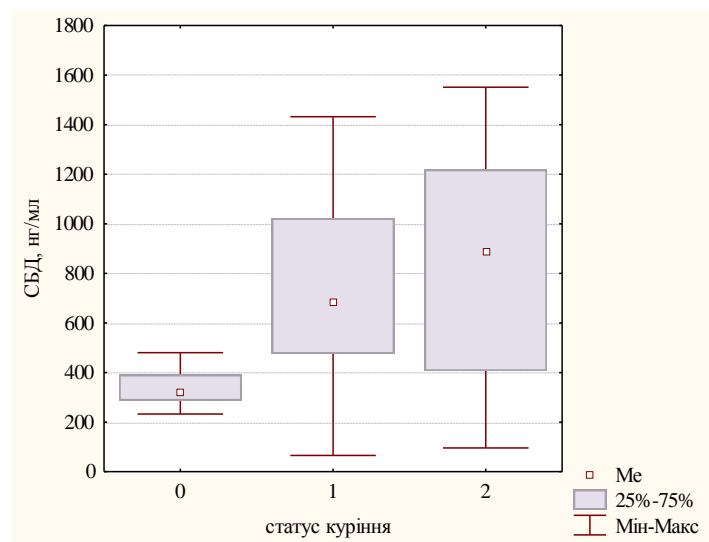


Рис. 5.3.3 Рівень СБД у хворих на ХОЗЛ з різним статусом куріння

П р и м і т к и: 0 – ніколи не курили; 1 – экс-курці; 2 – курці.

Достовірно ($p = 0,033$) найменший показник був встановлений у тих, хто ніколи не курив – 318,6 [287,6-389,9] нг/мл. При порівнянні значень СБД з экс-курцями та курцями були знайдені достовірні ($p = 0,018$ для обох груп) відмінності. СБД у экс-курців (683,7 [476,7-1021,7] нг/мл) та курців (889,4 [407,1-1218,1] нг/мл), з ХОЗЛ між собою значуще не відрізнялися ($p = 0,490$).

Аналогічні дані були отримані й у здорових осіб. Серед них зустрічалися індивіди, які ніколи не курили ($n = 4$), колишні курці ($n = 10$) та ти, хто продовжував курити на момент включення у дослідження ($n = 12$). Такі підгрупи не відрізнялися за антропометрично-функціональними показниками

($p > 0,05$ для всіх). Достовірно ($p = 0,049$), найменший рівень СБД був виявлений у тих, хто ніколи не курив – 157,6 [74,8-240,4] нг/мл.

При порівнянні рівня СБД «некурців» зі здоровими экс-курцями тенденція до підвищення даного показника у останніх була недостовірною ($p = 0,090$). Але при порівнянні з курцями були знайдені значущі ($p = 0,008$) відмінності. При тому плазмовий СБД у здорових экс-курців (454,6 [207,8-683,7] нг/мл) та курців (432,2 [373,7-549,0] нг/мл), як і у групі хворих на ХОЗЛ, практично не відрізнявся ($p = 0,79$).

Виявлено, що концентрація СБД у пацієнтів с ХОЗЛ які ніколи не курили, була майже в двічі більшою, ніж у здорових осіб відповідної категорії. Однак, вочевидь через дуже малу кількість спостережень, такі відмінності були недостовірними ($p = 0,05$). Плазмовий СБД у экс-курців, що хворіли на ХОЗЛ, в півтора, а у курців – в два рази перевищував показники здорових, і в цьому випадку різниця була статистично достовірною ($p = 0,043$ та $p = 0,026$ відповідно). Оскільки рівень плазмового СБД значно відрізнявся у осіб з різним статусом куріння, доцільним вважалось вивчення взаємозв'язку між стажем шкідливої звички та рівнем СБД у плазмі венозної крові у хворих на ХОЗЛ та здорових осіб. Результати даного кореляційного аналізу наведені у табл. 5.3.5.

Таблиця 5.3.5

Взаємозв'язок між рівнем плазмового СБД та стажем куріння у хворих на ХОЗЛ та здорових осіб

Групи та підгрупи досліджуваних	n	R	p
I	44	0,27	0,112
курці	18	-0,12	0,691
екс-курці	21	0,03	0,89
III	26	0,21	0,314
курці	12	0,04	0,901
екс-курці	10	-0,20	0,583

Не виявлено достовірного кореляційного зв'язку між рівнем плазмового СБД та значенням індексу «п/р» як взагалі у хворих на ХОЗЛ та здорових осіб, так і окремо для курців і колишніх курців у кожній з груп досліджуваних ($p > 0,05$ для всіх підгруп).

Таким чином, можна зробити висновок, що у хворих на ХОЗЛ відбувається підвищення плазмового рівня СБД у порівнянні із здоровими особами незалежно від статусу куріння. Однак максимальні зміни цього показника спостерігаються в курців з ХОЗЛ, незалежно від того, продовжують вони вживати тютюнові вироби, або припиняють курити. Відносно підвищення рівню СБД у здорових курців свідчить про те, що, незважаючи на відсутність клініко-функціональних ознак бронхообструкції, у цієї категорії індивідів виникають значущі ураження бронхо-легеневого апарату, що потребують підвищеної уваги з боку медичних працівників та тривалого ретельного спостереження.

Достовірного впливу віку початку та стажу захворювання на рівень СБД встановлено не було ($R = -0,11$, $p = 0,477$ та $R = -0,21$, $p = 0,203$ відповідно). Проте, як і в попередніх розділах дисертаційної роботи, слід зауважити, що реальні вік початку та стаж ХОЗЛ з'ясувати в більшості випадків практично неможливо. Тому й висновки стосовно їх потенційного впливу на маркери, що характеризують ХОЗЛ потребують подальшого уточнення.

Найважливішими клінічними проявами ХОЗЛ є ознаки бронхообструкції, отже далі були вивчені показники СБД у залежності від ступеня тяжкості зменшення прохідності дихальних шляхів. Встановлено, що в групі I були присутні особи зі всіма ступенями обструкції, але достовірно переважну ($p < 0,05$) більшість склали хворі з ХОЗЛ II та III (рис. 5.3.4).

Медіанні та квартильні значення показників СБД склали 600,0 [600,0-600,0], 633,5 [389,9-1161,4], 752,6 [401,8-1215,1] та 606,2 [65,6-1432,0] нг/мл у хворих з I, II, III та IV ступенем бронхообструкції відповідно та не відрізнялися між собою ($p = 0,970$).

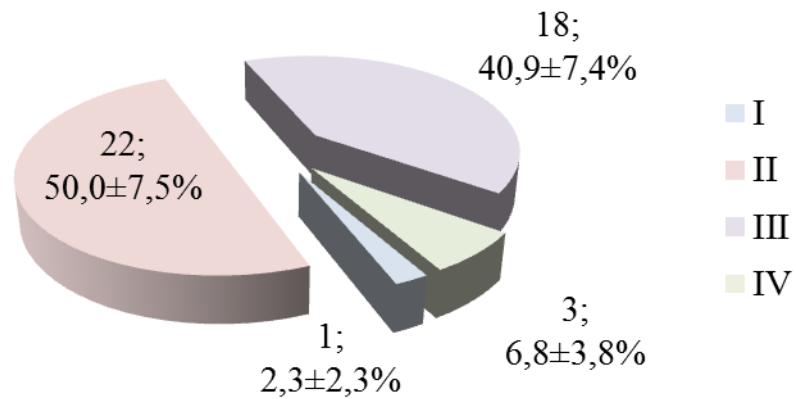


Рис. 5.3.4 Відсотковий розподіл пацієнтів групи I за тяжкістю бронхіальної обструкції

Кореляційні зв'язки між будь-якими з показників ФЗД та СБД також не були статистично значущими ($R = 0,08$, $p = 0,617$ для $ОФВ_1$, $R = 0,09$, $p = 0,565$ для $ФЖЄЛ$, $R = 0,27$, $p = 0,088$ для $ОФВ_1/ФЖЄЛ$). Таким чином, можна стверджувати, що у хворих на ХОЗЛ плазманий рівень СБД ніякою мірою не пов'язаний зі станом ФЗД, тому він потенційно може розглядатися як додаткова ознака при фенотипуванні захворювання.

При обробці даних анкетування хворих на ХОЗЛ за шкалою mMRC з'ясовано, що серед пацієнтів з ХОЗЛ зустрічалися особи як з мінімальними (0 балів), так і суттєвими (4 бали) проявами захворювання. Медіанний та квартильні значення цього показнику склали 2,0 [1,0-2,0] бали.

З урахуванням даних спірометричного дослідження а також ступеня виразності задишки за шкалою mMRC хворі на ХОЗЛ були розподілені на групи А, В, С, D. Встановлено, що у популяції дослідження були представлені пацієнти усіх груп (рис. 5.3.5), однак достовірно ($p > 0,05$) переважали особи з високим ризиком розвитку майбутніх загострень (групи С та D), яких було вдвічі більше, ніж хворих груп А і В.

При порівнянні значень плазманий СБД у осіб, що належали до груп з різним ризиком майбутніх загострень відповідно до класифікації GOLD, 2011 р., на перший погляд суттєвих відмін встановлено не було ($p = 0,128$).

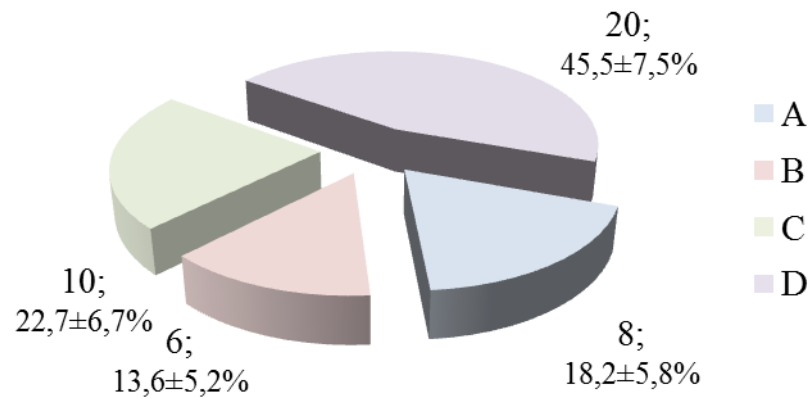


Рис. 5.3.5 Відсотковий розподіл хворих на ХОЗЛ на групи А, В, С, D

У хворих з незначною задишкою, але високим ризиком виникнення загострень (група С), показники СБД були найбільшими (1054,0 [731,3-1218,1] нг/мл) і майже у три рази перевищували такі у хворих, які належали до групи А (387,9 [260,1-751,4] нг/мл), де вони були самими малими. Отримані результати наводять на думку про існування можливості використання плазмового СБД у якості маркеру ризику виникнення майбутніх загострень ХОЗЛ і обґрунтовують необхідність ретельного дослідження цього питання.

Для оцінки наявності гіпоксичної ДН хворим на ХОЗЛ вимірювався рівень SaO_2 . За результатами дослідження у 28 хворих ((63,7 ± 7,3) %) цей показник знаходився у межах норми; у 13 осіб ((29,5 ± 6,9) %) SaO_2 відповідала першому ступеню ДН; у трьох ((6,8 ± 3,8) %) – другому. Проте незважаючи на досить різномірний за показником SaO_2 контингент хворих на ХОЗЛ, достовірного зв'язку між цим показником та рівнем плазмового СБД встановлено не було ($R = -0,23$, $p = 0,133$). Тому можна припустити, що СБД не пов'язаний з тяжкістю ДН, принаймні у хворих на ХОЗЛ.

Оскільки одним з основних патогенетичних механізмів виникнення системних проявів при ХОЗЛ є персистуюче запалення, вивчалися зв'язки між ступенем ураження бронхо-легеневого апарату та ознаками СЗР у стабільних хворих на ХОЗЛ. Для цього в об'єкта дослідження вимірювався рівень СРБ у венозній крові та оцінювалися результати загального аналізу крові. З'ясовано,

що незважаючи на те, що всі досліджувані знаходилися у фазі ремісії, лише у 17 осіб ($(38,6 \pm 7,3) \%$) рівень СРБ знаходився у межах референтних значень. Однак, цей показник ніякою мірою не був пов'язаний з рівнем СБД ($R = -0,02$, $p = 0,988$). Аналогічні результати були отримані при кореляційному аналізі для загальної кількості лейкоцитів та плазмового СБД ($R = -0,175$, $p = 0,287$). Ніяким чином рівень СБД не був пов'язаний з кількістю нейтрофілів ($R = -0,089$, $p = 0,759$), еозинофілів ($R = -0,006$, $p = 0,836$) та лімфоцитів ($R = 0,102$, $p = 0,679$). Такі дані вказують, що СЗР при ХОЗЛ виникають не лише завдяки потраплянню до системного кровотоку медіаторів з респіраторної системи. При тому ступінь ураження бронхолегеневого апарату не впливає ані на виразність, ані на тип запальної відповіді при цьому захворюванні. Тому можна стверджувати, що ХОЗЛ є комплексною патологією, і при виборі тактики ведення пацієнтів необхідно врахування не тільки ступеня бронхообструкції, а й інших можливих ланок розвитку патологічного процесу при цьому захворюванні.

Вельми важливим було встановлення впливу рівня плазмового СБД на кількість загострень в основного об'єкта дослідження цієї дисертаційної роботи. У групі хворих на ХОЗЛ уявилося 12 осіб ($(27,3 \pm 6,7) \%$), в яких не було жодного загострення протягом попередніх 12 місяців. В решти (32 хворих, $(72,7 \pm 6,7) \%$) було зареєстроване принаймні одне погіршення стану в минулому році. У цілому в групі загальна кількість загострень за рік коливалася від нуля до трьох епізодів. Медіанні та квартильні значення цього показнику склали 1,0 [0,0-2,0] випадки на рік. За результатами аналізу рівня СБД у хворих із різним анамнезом загострень встановлено, що серед осіб без жодного епізоду погіршення стану протягом минулого року СБД становив 467,0 [332,2-541,9] нг/мл і був достовірно ($p = 0,007$) меншим у порівнянні з хворими із загостреннями у попередні 12 місяців, в яких СБД дорівнював 919,7 [443,6-1216,6] нг/мл (рис. 5.3.6). Таким чином, високо ймовірним виглядає припущення, що плазмова концентрація СБД може використовуватися у якості можливого предиктору виникнення загострення ХОЗЛ у стабільних хворих.

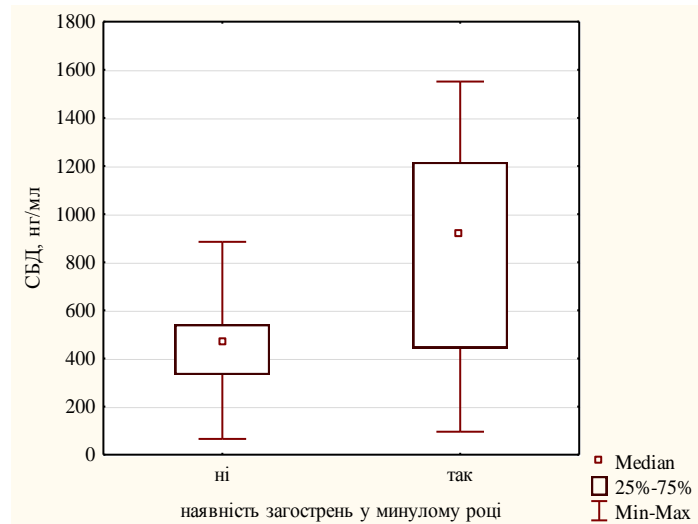


Рис. 5.3.6 Концентрація плазмового СБД у хворих на ХОЗЛ з різним анамнезом загострень

При проведенні кореляційного аналізу встановлений достовірний ($p = 0,002$) позитивний середньої сили ($R = 0,460$) зв'язок між цими показниками (рис. 5.3.7). Такі дані свідчать про необхідність подальшого вивчення підвищення показника плазмового СБД як можливого інформативного й специфічного предиктора загострення ХОЗЛ.

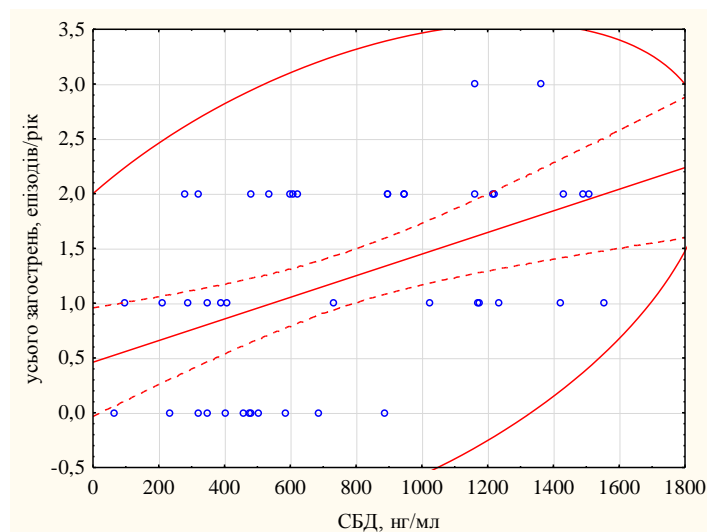


Рис. 5.3.7 Кореляційний зв'язок між рівнем плазмового СБД та кількістю загострень у хворих на ХОЗЛ

Серед 32 осіб, в котрих були зареєстровані загострення у минулому році, існувало 19 індивідів, у яких погіршення перебігу ХОЗЛ призвело до госпіталізації, причому два з них потрапляли до лікарні двократно. Тому було прийнято рішення про доцільність порівняння результатів вимірювання плазмового СБД у стабільних пацієнтів із загостренням ХОЗЛ в анамнезі, що мали або не мали госпіталізації в попередньому році. Встановлено, що серед хворих на ХОЗЛ особи, що потрапляли до лікарні в минулому році у зв'язку з загостренням захворювання, мали майже вдвічі більші показники плазмового СБД (1162,4 [893,8-1363,0] нг/мл) у порівнянні з тими, хто лікувався амбулаторно (600,0 [321,7-731,3] нг/мл). Проте незважаючи на очевидну тенденцію до підвищення концентрації СБД у пацієнтів з анамнезом госпіталізацій, достовірних розбіжностей між пацієнтами означених груп виявлено не було ($p = 0,077$) (рис. 5.3.8).

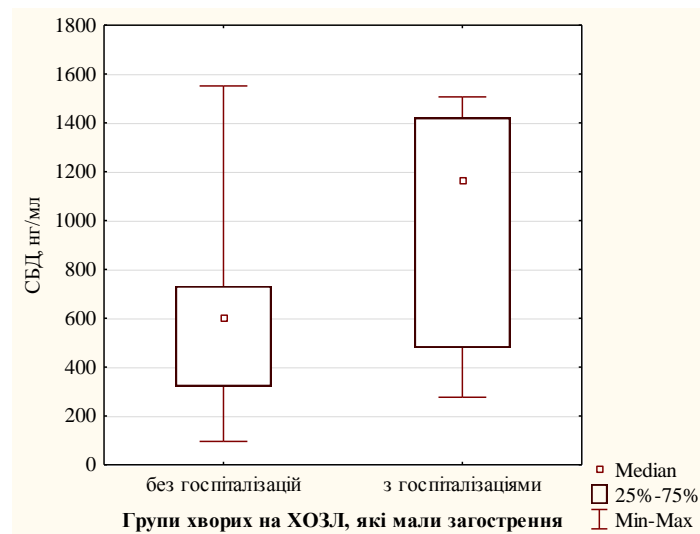


Рис. 5.3.8 Рівень СБД у хворих з різним анамнезом госпіталізацій внаслідок загострення ХОЗЛ

У той же час кореляційний аналіз у загальній популяції хворих на ХОЗЛ встановив достовірний ($p < 0,001$) помірний ($R = 0,504$) прямий зв'язок між

рівнем плазмового СБД та кількістю госпіталізацій через загострення протягом минулого року (рис. 5.3.9).

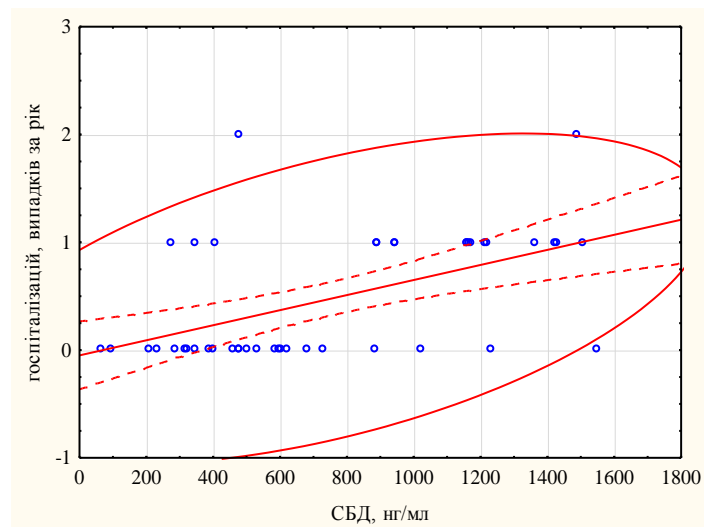


Рис. 5.3.9 Кореляційний зв'язок між рівнем плазмового СБД та кількістю госпіталізацій у хворих на ХОЗЛ

Такі результати надають можливість припустити, що вміст СБД у плазмі крові як маркер локального ураження легень при ХОЗЛ впливає не тільки на частоту загострень взагалі, а й є інформативним у оцінці шансів госпіталізацій. Враховуючи вищезазначені результати, доцільною була процедура прогнозування ймовірності загострення ХОЗЛ за допомогою оцінки рівня СБД у плазмі крові хворих, що знаходилися у ремісії. Для показника плазмового СБД методом квантільного аналізу був виділений діапазон коливань у 100 нг/мл. Далі, порівнюючи хворих, які мали ($n = 32$), або не мали ($n = 12$) загострення протягом минулого року, для СБД було встановлене критичне значення: при рівні плазмового СБД > 500 нг/мл шанси розвитку загострення достовірно зростають більш, ніж у 5 разів; підвищення СБД > 700 нг/мл призводить до 16-кратного достовірного збільшення шансів виникнення загострення (табл. 5.3.6).

Таблиця 5.3.6

Встановлення критичного значення рівня плазмового СБД, що збільшує ризик загострення ХОЗЛ у стабільних амбулаторних пацієнтів

Ознака та її значення	Градації	OR [95 % CI]	χ^2	p
СБД > 100 нг/мл	так	2,82 [0,16-49,01]	0,55	0,460
	ні	0,35 [0,02-6,17]		
СБД > 200 нг/мл	так	2,82 [0,16-49,01]	0,55	0,460
	ні	0,35 [0,02-6,17]		
СБД > 300 нг/мл	так	1,40 [0,22-8,86]	0,13	0,529
	ні	0,71 [0,11-4,52]		
СБД > 400 нг/мл	так	1,79 [0,41-7,72]	0,61	0,339
	ні	0,56 [0,13-2,42]		
СБД > 500 нг/мл	так	5,11 [1,23-21,28]	5,47	0,024
	ні	0,20 [0,05-0,81]		
СБД > 600 нг/мл	так	9,55 [1,77-51,44]	8,38	0,004
	ні	0,10 [0,02-0,56]		
СБД > 700 нг/мл	так	16,08 [1,84-140,15]	9,17	0,002
	ні	0,06 [0,01-0,54]		
СБД > 800 нг/мл	так	12,47 [1,44-108,28]	7,24	0,007
	ні	0,08 [0,01-0,70]		
СБД > 900 нг/мл	так	безмежність	9,43	0,001
	ні	0,00 [0,00-не калькулюється]		
СБД > 1000 нг/мл	так	безмежність	7,70	0,004
	ні	0,00 [0,00-не калькулюється]		

При встановленні діагностичної значущості підвищення рівня плазмового СБД для розвитку загострення ХОЗЛ доведено, що інформативність збільшення концентрації СБД > 500 нг/мл у два рази перевищує мінімальне значення, що обране для I (табл. 5.3.7). Але максимальну вагомість, згідно з отриманими даними, мала градація СБД > 700 нг/мл. Її інформативність у 6,5 разів перевищувала порогове значення, а ДК для такої ознаки був вельми високим і дорівнював 9.

Таким чином, можна впевнено стверджувати, що СБД > 700 нг/мл у плазмі крові є прогностично значущим маркером можливості загострення в

стабільних хворих на ХОЗЛ. Хоча ДК для такого рівня СБД не досягнув граничного значення ± 13 балів, застосування при стабільному ХОЗЛ цього показника як основного критерію імовірності виникнення загострення в поєднанні з будь-якими додатковими ознаками виглядає раціональним.

Таблиця 5.3.7

Діагностична значущість рівнів плазмового СБД, що підвищують ризик загострення ХОЗЛ у стабільних амбулаторних пацієнтів

Ознака та її критичне значення	Градації	ДК	Ij	I
СБД > 500 нг/мл	так	3	0,58	1,35
	ні	-4	0,77	
СБД > 600 нг/мл	так	6	1,47	2,45
	ні	-4	0,98	
СБД > 700 нг/мл	так	9	2,30	3,32
	ні	-4	1,02	
СБД > 800 нг/мл	так	8	1,79	2,46
	ні	-3	0,67	
СБД > 900 нг/мл	так	не калькулюється		не калькулюється
	ні	-3	0,75	

Беручи до уваги встановлений зв'язок між рівнем СБД у плазмі крові стабільних хворих на ХОЗЛ та кількістю госпіталізацій внаслідок загострень у минулому році, СБД був розглянутий як імовірна інформативна кількісна ознака, яку можливо застосовувати для прогнозування ризику майбутніх госпіталізацій. Діапазон коливань рівня плазмового СБД – 100 нг/мл. Достовірний вплив на ризик виникнення госпіталізації чинило підвищення концентрації СБД у плазмі крові > 700 нг/мл. Наявність такої ознаки збільшувало в амбулаторних хворих на ХОЗЛ шанси тяжкого загострення у 8 разів, а при значеннях СБД > 800 нг/мл – у 12,5 разів. Одержані результати ще раз підтвердили гіпотезу про те, що вимірювання рівня СБД у плазмі крові може бути вельми корисним та значущим для прогнозування можливості

розвитку тяжких загострень ХОЗЛ, які потребують лікування в умовах стаціонару.

Таблиця 5.3.8

Критичне значення рівня плазмового СБД у стабільних амбулаторних пацієнтів, що збільшує ризик госпіталізації при загостренні ХОЗЛ

Значення СБД	Градації	OR [95 % CI]	χ^2	p
СБД > 200 нг/мл	так	безмежність [не калькулюється-безмежність]	1,51	0,219
	ні	0,00 [0,00-не калькулюється]		
СБД > 300 нг/мл	так	5,40 [0,49-59,02]	2,24	0,171
	ні	0,19 [0,02-2,02]		
СБД > 400 нг/мл	так	5,31 [0,84-33,54]	3,52	0,060
	ні	0,19 [0,03-1,19]		
СБД > 500 нг/мл	так	2,34 [0,49-11,27]	1,16	0,248
	ні	0,43 [0,09-2,05]		
СБД > 600 нг/мл	так	4,38 [0,93-20,63]	3,67	0,062
	ні	0,22 [0,05-1,08]		
СБД > 700 нг/мл	так	8,44 [1,68-42,36]	7,43	0,006
	ні	0,12 [0,02-0,60]		
СБД > 800 нг/мл	так	12,50 [2,29-68,25]	9,79	0,003
	ні	0,08 [0,01-0,44]		
СБД > 900 нг/мл	так	7,22 [1,44-36,23]	6,35	0,015
	ні	0,14 [0,03-0,69]		
СБД > 1000 нг/мл	так	4,58 [0,94-22,24]	3,80	0,055
	ні	0,22 [0,05-1,06]		

Згідно з обраними критеріями, інформативність будь-якого перевищення плазмової концентрації СБД > 700 нг/мл була більш, ніж достатньою. Але най

значущий ДК при найвищому значенні І був встановлений при рівні СБД > 800 нг/мл (табл. 5.3.9).

Таблиця 5.3.9

Діагностична значущість рівнів плазмового СБД, що підвищують ризик госпіталізацій при загостренні ХОЗЛ у стабільних амбулаторних пацієнтів

Ознака та її критичне значення	Градації	ДК	Ij	I
СБД > 500 нг/мл	так	1	0,09	0,35
	ні	-3	0,26	
СБД > 600 нг/мл	так	2	0,33	0,99
	ні	-4	0,66	
СБД > 700 нг/мл	так	4	0,96	2,17
	ні	-5	1,21	
СБД > 800 нг/мл	так	5	1,40	3,08
	ні	-6	1,68	
СБД > 900 нг/мл	так	5	1,13	2,04
	ні	-4	0,91	
СБД > 1000 нг/мл	так	4	0,70	1,22
	ні	-3	0,52	

ДК у 5 балів дозволяє використовувати таку ознаку лише як додатковий критерій при прогнозуванні ризиків госпіталізацій при ХОЗЛ.

5.4 Узагальнення результатів дослідження

Під час опрацювання отриманих даних було підтверджено, що локальне ураження бронхолегеневого апарату вносить вагомий внесок у погіршення прогнозу перебігу ХОЗЛ. Доведено, що при ХОЗЛ сироватковий ААТ є специфічним та незалежним маркером ураження респіраторної системи,

на який не впливають ані основні антропометричні характеристики (стать, зріст, загальна маса, ІМТ, вік), ані вік початку та тривалості захворювання, ані ступінь виразності задишки. У той же час рівень ААТ у сироватці крові достовірно пов'язаний зі ступенем обмеження повітряного потоку. Це надає можливість припустити, що не тільки спадковий, а й набутий дефіцит ААТ прискорює темпи прогресування бронхобструкції при ХОЗЛ.

Встановлено, що в стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ концентрація ААТ у сироватці крові є достовірно меншою в порівнянні зі здоровими особами. При тому майже в третини пацієнтів рівень ААТ дорівнює або є нижчим, ніж нижня межа норми. У той же час, у хворих на ХОЗЛ у фазу відносної ремісії, на відміну від здорових осіб, рівень сироваткового ААТ достовірно негативно помірно корелює зі стажем куріння. Цей факт підтверджує думку, що куріння призводить до виникнення ХОЗЛ лише в певній категорії індивідів.

За результатами дослідження продемонстровано, що зниження сироваткової концентрації ААТ < 160 мг/дл в амбулаторних стабільних хворих на ХОЗЛ доцільно використовувати у якості додаткового (ДК = 5) критерію при калькулюванні ризику виникнення загострення захворювання. Втім, вимірювання цього показника, на жаль, не виявилось інформативним при обчисленні ризику ймовірності госпіталізацій у даної категорії хворих.

FeNO, як і ААТ, також виявився легеневоспецифічним параметром, на рівень якого не впливає ані наявність серцево-судинної патології, ані антропометричні характеристики, ані вік початку та стаж захворювання. Тобто FeNO відбиває ступінь локального запалення в дихальних шляхах незалежно від стану їх прохідності та давності ураження.

Показники ФЗД та рівень SpO₂ ніякою мірою не корелюють з FeNO. Згідно з отриманими результатами, показники FeNO також не відбивають сили СЗР при загостренні ХОЗЛ. Проте існує достовірний позитивний зв'язок між еозинофільною СЗР та рівнем FeNO в стабільних хворих на ХОЗЛ. Тому

вимірювання FeNO потенційно може розцінюватися як індикатор фенотипу «астма-ХОЗЛ».

На відміну від ААТ, при стабільному перебігу ХОЗЛ рівень FeNO в амбулаторних хворих не відрізняється від такого в здорових осіб, або пацієнтів з серцево-судинною патологією. Проте в курців з ХОЗЛ FeNO є вищим, ніж у курців без бронхообструкції. Це робить можливим припущення щодо необхідності використання різних референтних значень для курців та тих, хто не курить.

При загостренні ХОЗЛ FeNO достовірно збільшується у порівнянні зі стабільними хворими та здоровими особами. Тому застосування цього показника для якомога раннього виявлення загострення та своєчасного посилення протизапальної терапії є досить корисним.

Відповідно до отриманих даних, вимірювання FeNO, не продемонструвало інформативності в прогнозуванні ризику майбутніх загострень (у тому числі й тяжких) у загальній популяції хворих на ХОЗЛ. Проте доведено, що в курців із стабільним перебігом ХОЗЛ підвищення рівня FeNO > 10 ppb може розглядатися як фактор ризику ймовірного погіршення стану (ДК = 4).

Отже, можна впевнено стверджувати, що серед показників, що вивчалися, найбільш специфічним маркером хронічного ураження дихальних шляхів при ХОЗЛ є СБД плазми крові. Рівень цього показника був достовірно більшим в амбулаторних хворих на ХОЗЛ у порівнянні зі здоровими особами або пацієнтами з ІХС незалежно від статусу куріння. Він не підлягав впливу жодного з антропометричних показників (вік, стать, зріст, вага, ІМТ) або будь-якої супутньої патології. Вміст СБД у плазмі крові ніякою мірою не пов'язаний зі станом ФЗД, ступенем гіпоксичної ДН, а також виразністю та типом СЗР. Проте при ХОЗЛ куріння (у тому числі – й у минулому), призводить до стійкого підвищення концентрації СБД у плазмі крові незалежно від його стажу. При визначенні інформативності показників плазмового СБД у стабільних хворих на ХОЗЛ для прогнозування ймовірності виникнення

загострення встановлено, що СБД > 700 нг/мл у плазмі крові є прогностично значущим маркером і може розглядатися як основний критерій, ДК якого дорівнює дев'яти, при оцінці прогнозу перебігу захворювання. Підвищення концентрації СБД > 800 нг/мл у плазмі крові стабільних хворих на ХОЗЛ у 12,5 разів збільшує імовірність потрапляння до стаціонару внаслідок загострення захворювання. Така ознака може бути використана у якості додаткового критерію (ДК = 5) при розрахунку ризику госпіталізацій у відповідного контингенту хворих.

Таким чином, у цьому розділі підтверджено погляд про те, що ХОЗЛ є комплексною патологією із суттєвим локальними ураженнями бронхолегеневого апарату. При оцінці стану органів дихання в стабільних амбулаторних пацієнтів необхідно враховувати не лише показники ФЗД та виразність ДН, а й значення плазмового ААТ, СБД, а також FeNO для визначення ризиків майбутніх несприятливих подій та вибору лікувальної тактики.

Матеріали даного розділу дослідження відображені в наступних публікаціях у фахових вітчизняних та іноземних виданнях:

1. Перцева, Т. А. Влияние курения на концентрацию оксида азота в выдыхаемом воздухе у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких [Текст] / Перцева Т. А., Гашинова Е. Ю. Ефимова Н. А. // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 3. – С. 19–21.

2. Перцева, Т. А. Клиническое значение изменения концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) [Текст] / Перцева Т. А., Гашинова Е. Ю. Ефимова Н. А. // Проблеми екології та медицини. – 2010. – Т. 14, № 3-4. – С. 33–38.

3. Перцева, Т. О. Рівень $\alpha 1$ -антитрипсину (ААТ) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Перцева Т. О., Гашинова К. Ю., Віклієнко Ю. І. // Мед. перспективи. – 2011. – Т. XVI, № 2. – С. 98–104.

4. Перцева, Т. О. ХОЗЛ: рівень ААТ у сироватці крові та частота загострень захворювання [Текст] / Т. О. Перцева, К. Ю. Гашинова, Ю. І. Віклієнко // Мед. перспективи. – 2011. – Т. XVI, № 4. – С. 21–24.

5. Эозинофилы в крови и уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе у пациентов с ХОЗЛ [Текст] / Т. А. Перцева, Е. Ю. Гашинова, Л. И. Конопкина, Ю. В. Губа // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2011. – Т. 12, № 2. – С. 249–252.

6. Перцева, Т. О. Сурфактантний білок Д та паління у хворих на ХОЗЛ та здорових осіб [Текст] / Перцева Т. О., Гашинова К. Ю. // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 2. – С. 46–50.

7. Перцева, Т. О. Сурфактантний білок Д як специфічний маркер хронічного запалення легень [Текст] / Т. О. Перцева, К. Ю. Гашинова, О. О. Штепа // Мед. перспективи. – 2012. – Т. XVII, № 2. – С. 27–32.

8. Гашинова, К. Ю. ХОЗЛ та ішемічна хвороба серця: вплив захворювань на плазмовий рівень сурфактантного білка Д [Текст] / К. Ю. Гашинова // Мед. перспективи. – 2012. – Т. XVII, № 3. – С. 31–36.

9. Pertseva, T. A. Exhaled Nitric Oxide (NO) levels as a Marker of COPD exacerbation [Text] / Pertseva T. A., Gashynova K. Y., Krykhtina M. A. // The Pharma Innovation Journal. – 2015. – Vol. 4 (Issue 4). – P. 69–72.

10. ХОЗЛ: влияние коморбидной кардиоваскулярной патологии на уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе [Текст] / Перцева Т. А. Гашинова Е. Ю., Богацкая Е. Е., Крыхтина М. А. // Проблемы экологии та медицини – 2015. – Т. 19, №3/4. – С. 49–54.

РОЗДІЛ 6

ПЕРЕВІРКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ МОДЕЛІ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

6.1 Результати дослідження

На попередніх етапах дисертаційної роботи були визначені клінічно значущі параметри, що при поєднанні між собою можуть чинити інтегрований вплив на частоту загострень і госпіталізацій через загострення в стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ. Серед антропометричних показників для виникнення загострення доведена висока прогностична цінність зниження $ІМТ < 18 \text{ кг/м}^2$ та $ІМТВЖ < 16 \text{ кг/м}^2$. Підвищення плазмової концентрації СБД $> 700 \text{ нг/мл}$ як специфічний маркер ураження органів дихання у хворих з ХОЗЛ у фазі ремісії також набув вельми вагомої діагностичної значущості. Оскільки всі перелічені характеристики мали $ДК \geq 9$, такі ознаки були запропоновані як *основні* критерії збільшення ймовірності загострення захворювання. До переліку *додаткових* критеріїв підвищення шансів виникнення загострення ХОЗЛ з $4 \leq ДК \leq 8$ за результатами дослідження були включені % МТ $< 30 \%$; наявність стабільної ІХС в анамнезі; рівень ОТ або СТ > 27 балів за шкалою Ch. D. Spilberger в інтерпретації Ю. Л. Ханіна; $SpO_2 < 94 \%$ та вміст ААТ у сироватці венозної крові $< 160 \text{ мг/дл}$ як показник локального ураження бронхолегеневого апарату. Ознаки функціональних порушень у респіраторній системі, а саме падіння $ОФВ_1$ та/або $ОФВ_6$ нижче рівню у 60 % належних, а також концентрація плазмового СРБ $> 5 \text{ мг/л}$ як маркер високого ступеня СЗР за результатами даної роботи слід розглядати лише як *допоміжні* параметри, оскільки вони хоч і є інформативними, але мають невисоке значення ДК (2 або 3).

Відповідно до даних, що були отримані при поглибленій оцінці стану амбулаторних стабільних хворих на ХОЗЛ, була розроблена комплексна

інтегративна модель прогнозування перебігу захворювання, з урахуванням порушень у бронхо-легеневому апараті, системних проявів та наявності коморбідної патології. Обґрунтовано припущення, що, незалежно від віку, статі, маси тіла, стажу захворювання та статусу куріння, за наявності обраних двох основних, або одного основного та одного додаткового, або трьох додаткових критеріїв, у стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ прогноз імовірності розвитку загострення варто вважати достовірним, оскільки інтегральний ДК при такому сумуванні буде завжди більшим або дорівнюватиме 13 (рис. 6.1.1).

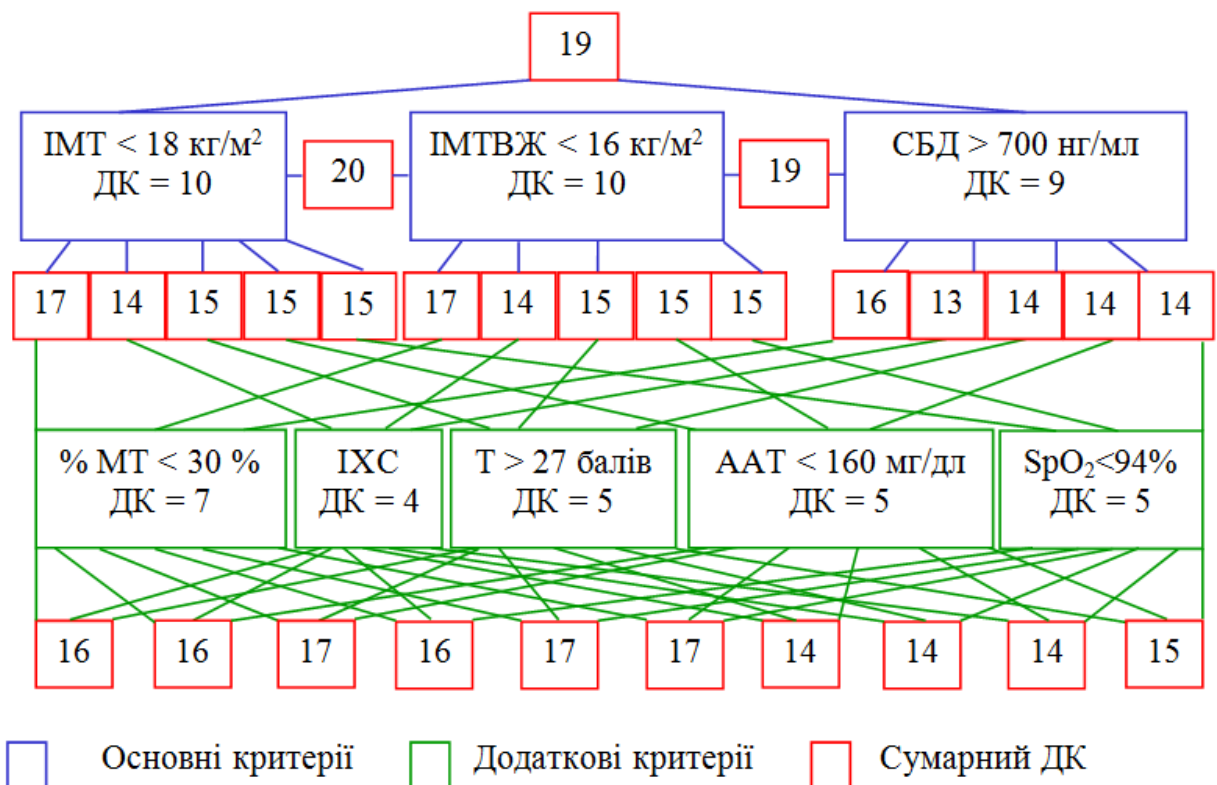


Рис. 6.1.1 Комплексна інтегративна модель прогнозування перебігу ХОЗЛ

Примітка. Т – ОТ або СТ.

На нашу думку, допоміжні критерії не завжди доцільно застосовувати самостійно завдяки їх малому ДК. Проте їх наявність підвищує імовірність загострень у хворих, чий інтегративний ДК вже досягнув 13. Наприклад, якщо у

хворого на ХОЗЛ є супутня ІХС (ДК = 4), а у плазмі крові рівень СБД > 700 нг/мл (ДК = 9), сумарний ДК у такому разі дорівнює 13. Відповідно до обраних критеріїв (див. розділ 2), про ризик розвитку загострення в такого пацієнта можна стверджувати з рівнем надійності 95,5 % і вірогідністю помилки ≤ 5 %. Але, якщо у цього ж хворого ОФВ₁ та ОФВ₆ буде < 60 % належних (ДК = 2 для кожної ознаки), а рівень плазмового СРБ > 5 мг/л (ДК = 3), сумарний ДК буде складати 20. А такий результат збільшує надійність прогнозу вже до 99 %.

Окремо варто виділити діагностичні ознаки з високою прогностичною цінністю для визначення ризику таких загострень ХОЗЛ, що за тяжкістю призводили б до госпіталізації у стаціонар. До них, згідно з отриманими на попередніх етапах роботи даними, відносилися значення ІМТ < 25 кг/м² та % МТ < 26 %. Для кожного з цих показників ДК склав 7. Серед маркерів локального ураження бронхо-легеневого апарату клінічно значущим для прогнозування імовірності потрапляння до лікарні через загострення ХОЗЛ виявилось значення СБД > 800 нг/мл у плазмі крові. ДК для цього параметру дорівнював 5. Відповідно до обраних критеріїв, прогноз госпіталізації через погіршення перебігу ХОЗЛ виглядав достовірним при наявності двох зазначених вище антропометричних характеристик (інтегративний ДК = 14). Додаткове підвищення СБД > 800 нг/мл зменшувало ймовірність помилки при такому прогнозуванні (сумарний ДК = 19).

Однак, як будь-яке теоретичне припущення, комплексна інтегративна модель прогнозування перебігу ХОЗЛ, що була розроблена за результатами попередніх досліджень, потребувала ретельної перевірки на практиці. Тому завданням цього розділу дисертаційної роботи було визначення цінності побудованої прогностичної моделі шляхом з'ясування її чутливості, специфічності та точності, а також порівняння такої моделі з існуючою класифікацією визначення ризику загострення ХОЗЛ [286].

Для цього до проспективного спостереження тривалістю в один рік було відібрано 38 амбулаторних хворих з верифікованим на попередніх етапах

дослідження діагнозом ХОЗЛ. Критеріями включення до цього етапу виконання дисертаційної роботи, окрім загальних вимог, що викладені в розділі 2, були стабільний перебіг ХОЗЛ на момент включення у дослідження та відсутність будь-яких гострих захворювань та станів, що потребують невідкладної допомоги. У всіх пацієнтів на момент впочатку дослідження вивчалися скарги (задишка оцінювалася за шкалою mMRC); враховувався анамнез захворювання (вік початку, стаж, кількість загострень та госпіталізацій через загострення у минулому році). За даними амбулаторних карток оцінювалася наявність супутньої ІХС; визначався статус куріння з розрахунком індексу «п/р». У всіх досліджуваних реєструвалися антропометричні дані: стать, вік, зріст, вага; розраховувалися ІМТ, ІМТВЖ, % МТ; за допомогою спірометрії проводилася оцінка стану ФЗД з аналізом показників $ОФВ_1$, $ОФВ_6$, та співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$. За допомогою шкали самооцінки була визначена наявність та виразність СТ та ОТ. Всім хворим вимірювалися показники SpO_2 , ААТ та СРБ в сироватці, СБД – у плазмі венозної крові. Детальний опис усіх методик досліджень наведений у розділі 2 цієї роботи. Протягом наступного після включення в дослідження року у всіх хворих на ХОЗЛ реєструвалися випадки загострень захворювання, при тому окремо визначалися епізоди госпіталізацій через погіршення перебігу захворювання. Відповідно до дизайну спостереження, усі хворі надали згоду на негайне повідомлення про погіршення свого стану, що було пов'язане з ХОЗЛ. Також один раз на місяць з пацієнтами відбувався телефонний контакт для уточнення стабільності перебігу захворювання. При остаточному підрахунку кількості загострень та госпіталізацій за рік спостереження додатково були враховані дані з амбулаторних карток пацієнтів про звернення за медичною допомогою через загострення ХОЗЛ до інших лікувальних закладів.

Відібрана для спостереження група амбулаторних хворих на ХОЗЛ була репрезентативною за антропометричними характеристиками (табл. 6.1.1). До неї увійшли особи обох статей, переважну ($p < 0,05$) більшість склали чоловіки.

У групі були представлені хворі декількох вікових груп – наймолодшому пацієнту було 42, а найстарішому – 74 роки.

Таблиця 6.1.1

Антропометричні та анамнестичні характеристики хворих на ХОЗЛ

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на ХОЗЛ (n = 38)
Стать: чоловіки, n (P ± m %)	34 (89,5 ± 5,0)
Вік, Me [25 %-75 %], роки	63,0 [58,0-66,0]
Зріст, Me [25 %-75 %], см	174,0 [168,0-179,0]
Маса, Me [25 %-75 %], кг	83,7 [71,4-89,2]
ІМТ, Me [25 %-75 %], кг/м ²	26,7 [24,0-29,8]
ІМТВЖ, Me [25 %-75 %], кг/м ²	19,5 [18,0-21,5]
% МТ, Me [25 %-75 %], кг/м ²	31,4 [28,3-33,9]
Наявність ІХС n ((P ± m) %)	15 (39,5 ± 7,9)

Показники зросту та маси тіла не відрізнялися від середньостатистичних популяційних значень. У дослідження були включені особи як з пониженою (мінімальне значення ІМТ = 17,2 кг/м²), так і нормальною або зайвою вагою і, навіть, ожирінням (максимальне значення ІМТ = 41,3 кг/м²). Але осіб з прогностично значущим зниженням ІМТ < 18 кг/м² було двоє (5,3 ± 3,6) %. За результатами вимірювання ІМТВЖ, не було знайдено екстремальних відхилень від референтних значень у переважної більшості осіб. Показник ІМТВЖ < 16 кг/м² був зареєстрований лише в однієї особи (2,6 ± 2,6) %. % МТ хворих також коливався від 14,7 до 39,8 кг/м². У той же час % МТ < 30 % був знайдений у 3-х пацієнтів ((7,9 ± 4,4) %). Враховуючи доведений вплив супутньої стабільної ІХС на ризик виникнення загострень, до цього етапу дослідження була залучена приблизно однакова (p = 0,066) кількість хворих на ХОЗЛ з, так і без ІХС (див. табл. 6.1.1).

Група стабільних хворих на ХОЗЛ також включала осіб з відмінним статусом куріння (табл. 6.1.2). Курці та екс-курці були представлені приблизно з однаковою (p = 0,353) частотою. Осіб, що ніколи не курили, було достовірно

менше ($p = 0,037$), але такій склад відбиває існуючий стан у цілому в популяції хворих на ХОЗЛ. Тютюнове навантаження серед хворих виявилось також різноманітним (від 0,00 до 120,00 «п/р») (див. табл. 6.1.2).

Таблиця 6.1.2

Статус куріння у амбулаторних хворих на ХОЗЛ

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на ХОЗЛ (n = 38)
Відношення до куріння:	
1) курці, n ((P ± m) %)	14 ((36,9 ± 7,8) %)
2) экс-курці, n ((P ± m) %)	18 ((47,4 ± 8,1) %)
3) ніколи не курили, n ((P ± m) %)	6 ((15,7 ± 5,9) %)
Індекс «п/р», Me [25 %-75 %]	40,0 [25,0-60,0]

Вдослідження були включені особи з усіма можливими ступенями бронхообструкції (рис. 6.1.2).

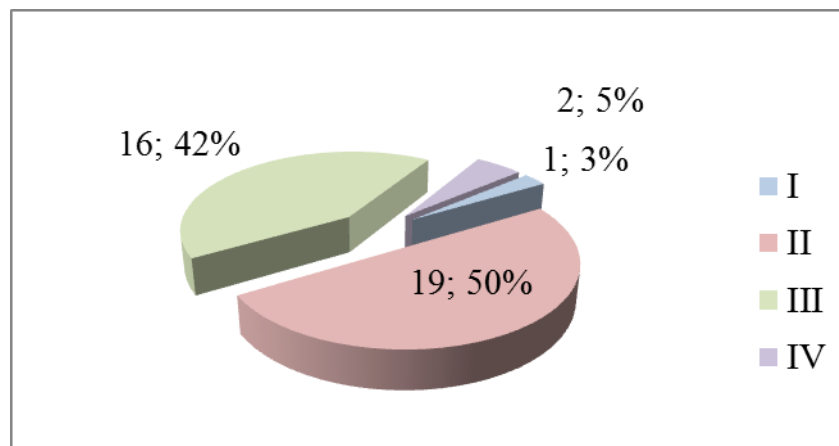


Рис. 6.1.2 Кількісний розподіл амбулаторних хворих на ХОЗЛ за ступенями бронхообструкції

Це знайшло відбиток і в медіанних та квартильних значеннях основних показників, що характеризували ФЗД (табл. 6.1.3). Пацієнтів з прогностично

значущим зниженням $\text{ОФВ}_1 < 60\%$ належних було більше половини – 22 ((57,9 ± 8,0) %); $\text{ОФВ}_6 < 60\%$ належних був у 23 осіб ((60,5 ± 7,9) %).

Таблиця 6.1.3

Показники ФЗД в амбулаторних хворих на ХОЗЛ

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на ХОЗЛ (n = 38)
ОФВ_1 Ме [25 %-75 %], % належних	51,0 [41,1-65,7]
ОФВ_6 Ме [25 %-75 %], % належних	53,0 [54, 3-63,6]
$\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ}$ Ме [25 %-75 %], % належних	49,0 [37,2-56,5]

Рівень задишки за шкалою mMRC у пацієнтів групи спостереження коливався від 0 до 4 балів (2,0 [1,0-2,0] бали).

У переважної ($p > 0,05$) більшості хворих (29 осіб, (76,3 ± 6,9) %) у анамнезі перед включенням до дослідження відзначалося принаймні одне загострення протягом минулого року. Два і більше погіршення стану були зареєстровані у 17 пацієнтів ((42,1 ± 8,0) %), а у двох хворих ((5,3 ± 3,6) %) у попередньому році було аж три загострення захворювання. У 10 пацієнтів (26,3 ± 7,1) %) загострювання ХОЗЛ призвело до госпіталізації.

Дещо відмінні від класифікації за рівнем порушень прохідності дихальних шляхів дані були отримані під час розподілу хворих на групи А, В, С, D відповідно до класифікації GOLD, 2011 р.. У цілому в популяції досліджуваних були наявні представники всіх груп, проте переважну ($p < 0,05$) більшість склали особи з високим ризиком виникнення загострень, які належали до груп С і D (рис. 6.3). При простому арифметичному порівнянні таких результатів з даними оцінки прохідності дихальних шляхів, можна зрозуміти, що чимала частка хворих (6 осіб, (15,8 ± 5,9) %) була віднесена до груп високого ризику через наявність принаймні двох загострень у минулому році при легкій або помірній бронхообструкції.

Більш, ніж у третини хворих, що були залучені до дослідження (14 осіб, $(36,8 \pm 7,8) \%$), за результатами вимірювання SpO_2 були визначені ознаки ДН першого або другого ступеня. Граничне для негативного прогнозу значення $SpO_2 < 94\%$ виявлено в 10 осіб.

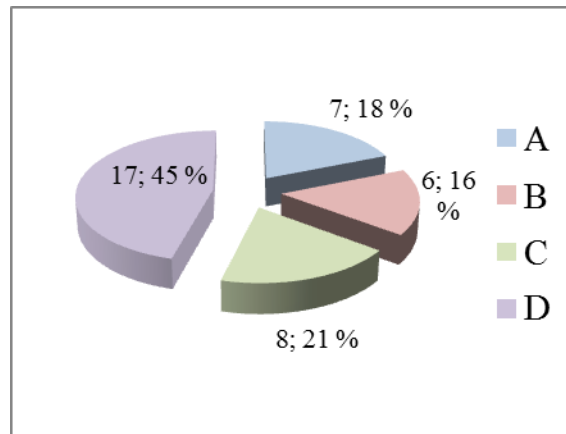


Рис. 6.1.3. Розподіл амбулаторних хворих на ХОЗЛ за групами А, В, С, D

Серед додаткових критеріїв прогнозування ймовірності загострення ХОЗЛ вагомі ДК набули характеристики рівня ОТ та СТ в пацієнтів. Тому визначення показників СТ або ОТ були обов'язковою умовою включення хворих до цього етапу дослідження. Встановлено, що у цілому в групі спостереження медіанні показники обох характеристик відповідали низькому рівню (табл. 6.1.4).

Таблиця 6.1.4

Психологічні характеристики амбулаторних хворих на ХОЗЛ

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на ХОЗЛ, (n = 38)
Рівень СТ Ме [25 %-75], бали	25,5 [24,0-29,0]
Рівень ОТ Ме [25 %-75], бали	26,0 [23,0-36,0]

Проте слід підкреслити, що до групи увійшли також особи з середнім і, навіть, високим (для ОТ) значенням цих показників. Прогностично значущого рівня > 27 балів набули 11 пацієнтів ($(29,0 \pm 7,4) \%$) для СТ та 17 ($(44,7 \pm 8,0) \%$) хворих для ОТ.

У популяції досліджуваних були приблизно з однаковою ($p = 0,146$) частотою представлені пацієнти з нормальним рівнем СРБ (16 осіб, $(42,1 \pm 8,0) \%$) та його підвищеними значеннями (22 особи $(57,9 \pm 8,0) \%$). Але як і в хворих, що були описані в попередніх розділах цієї дисертації, у переважної більшості осіб цей показник не перевищував 10,0 мг/л (табл. 6.1.5). Хоча максимальна зареєстрована концентрація СРБ в групі й була достатньо високою для стабільних хворих, і становила 21,2 мг/л.

За значеннями показників локального ураження органів дихання відібрана група хворих також була достатньо збалансованою (див. табл. 6.1.5). До неї увійшли особи з рівнем ААТ від 132,0 до 345,1 мг/дл. Пацієнтів з критичним зниженням ААТ < 160 мг/дл було семеро ($(18,4 \pm 6,3) \%$).

Таблиця 6.1.5

Показники СЗР та локального ураження респіраторної системи в амбулаторних хворих на ХОЗЛ

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на ХОЗЛ (n = 38)
СРБ сироватки крові, Ме [25 %-75 %], мг/л	6,3 [3,0-9,9]
ААТ сироватки крові, Ме [25 %-75 %], мг/дл	198,43 [153,8-223,9]
СБД плазми крові, Ме [25 %-75 %], нг/мл	613,22 [407,1-1161,4]

Значення СБД плазми крові в індивідів, що склали популяцію дослідження, коливалися від 95,6 до 1551,2 нг/мл. За результатами вимірювання цього показника встановлено, що в групі хворих прогностично значуще підвищення СБД > 700 нг/мл було зареєстровано в 17 осіб ($(44,7 \pm 8,1) \%$).

Таким чином можна зробити висновок, що за всіма обраними прогностично значущими характеристиками сформована група амбулаторних стабільних хворих на ХОЗЛ була достатньо репрезентативною та придатною для подальшої перевірки чутливості, специфічності та точності розробленої прогностичної моделі.

У всіх хворих встановлювалася наявність прогностично важливих ознак та підраховувалися сумарні значення ДК. Встановлено, що у двох осіб ($(5,3 \pm 3,6) \%$) за обраними прогностичними критеріями $ДК = 0$. Ще у 12 осіб ($(31,6 \pm 7,6) \%$) $ДК < 13$. Тобто в більше, ніж третини досліджуваних, відповідно до обраних параметрів прогнозу, загострень ХОЗЛ не передбачалося. Проте у 15 пацієнтів ($(39,5 \pm 7,9) \%$) $ДК \geq 20$, тобто імовірність виникнення загострення становила 99 %.

При врахуванні лише факту наявності зазначеної кількості основних та/або додаткових критеріїв виникнення загострення тільки в одному випадку з 38 виявилось розходження у прогнозі перебігу ХОЗЛ (негативний, а не позитивний) у порівнянні з калькулюванням інтегративного ДК. При цьому слід зазначити, що ДК у цього хворого набув сумарного значення 14 за рахунок двох додаткових та двох допоміжних критеріїв. Тому враховуючи складний та потребуючий часу процес обчислення ДК, було прийняте рішення про доцільність подальшого тестування чутливості, специфічності та точності моделі, що ґрунтується на існуванні та кількості основних та/або додаткових критеріїв прогнозу.

Отже, при врахуванні всіх загострень ХОЗЛ, що відбулися протягом одного року після включення до дослідження, встановлено, що принаймні одне погіршення стану за обраний проміжок часу мало місце в 19 осіб ($(50,0 \pm 8,1) \%$), тобто рівно в половини досліджуваних. Два та більше загострення були зареєстровані в 7 осіб ($(18,4 \pm 6,3) \%$), а три – в одного хворого ($(2,6 \pm 2,6) \%$).

Отримані результати дещо відрізнялися від тих, що відбивали кількість загострень протягом року, що передував включенню до дослідження. При чому,

у пацієнтів з щонайменше одним погіршенням стану, а також хворих з двома та більше загостреннями ХОЗЛ, зменшення кількості осіб було статистично достовірним ($p = 0,017$ та $p = 0,025$ відповідно). Такій результат, на перший погляд, здається несподіваним, оскільки ані при включенні до цієї фази дослідження, ані протягом року спостереження базисна терапія у хворих не змінювалася. Але данні, що отримані, можуть бути пояснені декількома факторами. По-перше, згідно з умовами цього етапу дослідження пацієнти отримували базисну терапію безперервно відповідно до тяжкості захворювання і ризику загострення, що, на жаль, не завжди відбувається у «реальному житті». По-друге, усі хворі були досконально навчені техніці використання постачальних пристроїв, що природно поліпшило якість інгаляцій лікарських засобів. І, нарешті, звісно, що згідно з літературними даними, частота загострень, хоча й покладена в основу сучасної класифікації ХОЗЛ, але не є постійною величиною і може коливатися в різні роки [157].

Далі була проведена оцінка чутливості, специфічності та точності існуючої сучасної класифікації ХОЗЛ для прогнозування ризику виникнення загострення ХОЗЛ (табл. 6.1.6).

Таблиця 6.1.6

Оцінка інформативності визначення ризику загострення ХОЗЛ протягом року відповідно до класифікації GOLD, 2011 р.

Наявність загострень, що прогнозувалася відповідно до класифікації GOLD, 2011 р.	Фактичний результат		
	Так	Ні	Усього
Так	14	11	25
Ні	5	8	13
Усього	19	19	38

Серед 19 випадків загострення, що відбулися протягом року, 14 виявилися очікуваними згідно з GOLD, 2011 р.. Таким чином, чутливість

визначення ймовірності погіршення стану за цією схемою була високою і становила 73,7 %. У той же час, показник специфічності був значно меншим і склав лише 42,1 %. Недуже високими були також прогностична цінність позитивного (56,0 %) та негативного (61,5 %) результату. Точність такої моделі прогнозування відповідно до отриманих даних становила 57,9 %.

В той же час прогностична модель, що була запропонована в цій дисертації, показала себе більш інформативною (табл. 6.1.7).

Таблиця 6.1.7

Оцінка інформативності визначення ризику загострення ХОЗЛ протягом року відповідно до запропонованої прогностичної моделі

Наявність загострень, що прогнозувалася відповідно до запропонованої моделі	Фактичний результат		
	Так	Ні	Усього
Так	17	6	23
Ні	2	13	15
Усього	19	19	38

Її чутливість дорівнювала 89,5 % і перевищувала чутливість існуючого підходу більше ніж на 15 %. Специфічність розробленої моделі була у півтора рази вищою у порівнянні з використанням традиційного визначення ризиків загострення [286] і становила 68,4 %. Прогностична цінність позитивного (73,9 %) і негативного (86,7 %) результату також виглядала більш значущою, ніж при прогнозуванні за класифікацією GOLD, 2011 р.. Тому очікувано, що точність як сукупний показник інформативності побудованої прогностичної моделі також була вищою приблизно на 20 % і дорівнювала 79,0 %.

У сучасних стандартах надання медичної допомоги хворим на ХОЗЛ не існує алгоритму прогнозування тяжкого загострення захворювання. Тому на наступному етапі була проведена оцінка інформативності запропонованої прогностичної моделі у визначенні ризику госпіталізації (табл. 6.1.8).

Встановлено, що серед 38 хворих, 7 осіб ($(18,4 \pm 6,3) \%$) були госпіталізовані через загострення ХОЗЛ. Кількість госпіталізацій була недостовірно меншою у порівнянні з попереднім роком ($p = 0,409$).

Таблиця 6.1.8

Оцінка інформативності запропонованої прогностичної моделі у визначенні ризику госпіталізації через загострення ХОЗЛ протягом року

Наявність госпіталізацій, що прогнозувалася відповідно до запропонованої моделі	Фактичний результат		
	Так	Ні	Усього
Так	4	1	5
Ні	3	30	33
Усього	7	31	38

Чутливість запропонованої прогностичної моделі дорівнювала 57,1 %. Проте її специфічність складала 96,77 %. Прогностична цінність як позитивного так і негативного результату також була значущою (80,0 % та 90,9 % відповідно), а загальна точність набула 89,5 %. Таким чином, отримані протягом року спостереження результати продемонстрували цінність обох запропонованих моделей для прогнозування перебігу ХОЗЛ в амбулаторних хворих.

6.2 Узагальнення результатів дослідження

У цьому розділі дисертаційного дослідження з урахуванням інформативних показників, що були визначені на попередніх етапах, розроблена комплексна інтегративна модель прогнозування перебігу ХОЗЛ у стабільних амбулаторних пацієнтів. Для визначення ризику виникнення загострення ХОЗЛ застосовувалися основні (ІМТ $< 18 \text{ кг/м}^2$; ІМТВЖ $< 16 \text{ кг/м}^2$; концентрація СБД $> 700 \text{ нг/мл}$ у плазмі венозної крові) та додаткові

(% МТ < 30 %; наявність супутньої ІХС; рівень СТ та/або ОТ > 27 балів за шкалою Ch. D. Spilberger у інтерпретації Ю. Л. Ханіна; рівень ААТ < 160 мг/дл у сироватці венозної крові; SpO₂ < 94 %) критеріїв. Доведено, що за наявності двох основних, або одного основного та одного додаткового, або трьох додаткових критеріїв, у стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ прогноз імовірності розвитку загострення є достовірним. Чутливість запропонованої моделі перевищує більше ніж на 15 %, а специфічність – у півтора раза відповідні характеристики за класифікацією GOLD, 2011 р.. Точність запропонованої прогностичної моделі дорівнює 79,0 % і також є вищою за існуючий спосіб прогнозування перебігу ХОЗЛ приблизно на 20 %.

На попередніх етапах дослідження при прогнозуванні імовірності госпіталізації через загострення ХОЗЛ також були встановлені інформативні діагностичні ознаки, до яких належать ІМТ < 25 кг/м² та % МТ < 26 % (основні), а також рівень СБД > 800 нг/мл у плазмі крові (додаткова ознака). Обґрунтовано, що прогноз імовірності виникнення потреби в госпіталізації є достовірним за умови наявності двох зазначених вище антропометричних характеристик, а додаткове підвищення СБД > 800 нг/мл збільшує точність такого прогнозу. Ця модель має чутливість 57,1 %, проте її специфічність є високою та складає 96,8 %. Інтегративна загальна точність побудованої моделі дорівнює 89,5 %. Таким чином, отримані на цьому етапі роботи результати підтвердили цінність обох моделей, що були розроблені, для прогнозування перебігу ХОЗЛ в амбулаторних стабільних хворих.

Матеріали цього розділу дослідження відображені у наступній публікації у фаховому вітчизняному виданні:

1. Гашинова, К. Ю. Загострення ХОЗЛ: інформативність клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних показників у прогнозуванні ймовірності повторної госпіталізації [Текст] / К. Ю. Гашинова // Укр. пульмонол. журн. – 2015. – № 2. – С. 60–64.

РОЗДІЛ 7

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ З УРАХУВАННЯМ ОСОБЛИВОСТЕЙ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦІЄНТІВ

7.1 Оптимізація лікування амбулаторних хворих на ХОЗЛ з ознаками втоми дихальної мускулатури

Згідно з літературними даними, у загальній популяції хворих з ХОЗЛ щонайменше 30 % осіб страждають від розладів у функціонуванні скелетної мускулатури [196]. Дисфункція м'язового апарату реєструється у 70% хворих на ХОЗЛ, які підлягають легеневій реабілітації [501]. Зміни в роботі суто респіраторних м'язів протягом тривалого часу не були предметом особливої уваги фізіологів та лікарів, але в останні десятиріччя їх вивчення відіграє важливу роль у зрозумінні патофізіології порушень у дихальній системі при ХОЗЛ [311]. Такі розлади значною мірою впливають на симптоми захворювання та виникнення зниження толерантності до фізичного навантаження [365].

На попередніх етапах виконання роботи було встановлено, що, хоча зміни в показниках, що характеризують втомлюваність ДМ, й не впливали на частоту виникнення загострень при ХОЗЛ, значення PI_{max} та PE_{max} були досить низькими в більшості досліджуваних пацієнтів. Це стосувалося навіть тих, хто мав мінімальні клінічні ознаки захворювання та незначні порушення ФЗД. Імовірно, що чинниками розвитку втоми ДМ в таких хворих слугуватиме зниження скорочувальної здатності респіраторних м'язів через нутритивно-метаболічні порушення [79, 311]. При тяжкому перебігу ХОЗЛ додатковим фактором формування втомлюваності ДМ, вочевидь, є надмірне навантаження на м'язовий апарат, яке має компенсаторний характер через підвищений опір дихальних шляхів і легеневу гіперінфляцію [311]. Враховуючи негативний

зв'язок між виразністю відчуття задишки та значеннями $P_{I\max}$ та $P_{E\max}$, втомлюваність ДМ негативно відбиватиметься на самопочутті хворих. Крім того, варто пам'ятати, що розлади в апараті ДМ можуть дуже погано, а іноді й критично, впливати на техніку інгаляцій і бути причиною недостатньої ефективності інгаляційних кортикостероїдів і бронходилататорів. Отже, у будь-якому разі, корекція порушень функціонального стану респіраторних м'язів є дуже важливою для поліпшення якості життя пацієнтів та запобігання прогресування ДН. Тому пошук препаратів, що покращують не лише на спірографічні показники, а й зменшують ознаки втоми ДМ у хворих на ХОЗЛ є вкрай актуальним.

Важливе місце серед механізмів ураження мускулатури при ХОЗЛ мають СЗР [25, 79, 249]. Протизапальні препарати, що використовуються при ХОЗЛ, переважно представлені системними і інгаляційними кортикостероїдами. Застосування перших обмежене через відомі серйозні побічні дії, а їх катаболічні ефекти здатні ще більше посилити розлади м'язового апарата. У той же час, доцільність призначення ІГКС та їх ефективність при різних стадіях ХОЗЛ залишається предметом дискусій між провідними вченими, які займаються респіраторної медициною, клініцистами-пульмонологами та розробниками лікарських засобів [45, 58, 59, 287, 288].

Завданням цього підрозділу дисертаційної роботи була оцінка ефективності комбінації будесоніду/формотеролу (Сімбікорт[®], «AstraZeneca», Швеція) у єдиному сухопорошковому інгаляторі (Турбухалер[®]) при лікуванні хворих на ХОЗЛ з ознаками значної втоми ДМ. Критеріями включення до дослідження, окрім загальних вимог, що викладені в розділі 2, були стабільний на момент залучення до дослідження перебіг ХОЗЛ та наявність ознак виражених розладів у роботі ДМ, а саме $P_{I\max} \leq 6,0$ кПа. Така градація значення $P_{I\max}$ була встановлена ґрунтуючися на тому, що відповідно до досліджень останніх років при визначенні втоми ДМ більш доцільним вважається використання не належних величин, а показників нижнього нормального ліміту. Згідно з опанованими результатами, для дорослих осіб ця

характеристика P_{max} коливається в широкому діапазоні від 6,9 до 23,7 кПа [188, 259, 363]. Таким чином, граничною ознакою розладів ДМ було обрано наступне після найменшого нормального ціле значення P_{max} . Критеріями виключення вважалися наявність гострих захворювань та станів, що потребували невідкладної допомоги за 4 тижні до включення; існування будь-якої нейром'язової патології, деформації грудної клітки, застійної серцевої недостатності, системних захворювань сполучної тканини, новоутворень. У дослідження з 2008 до 2014 року були залучені амбулаторні хворі з верифікованим відповідно до існуючих нормативних документів діагнозом ХОЗЛ [30, 36, 287, 288]. Усім досліджуваним, незалежно від стадії захворювання, відмінялася будь-яка терапія ХОЗЛ та призначалася комбінація будесоніду/формотеролу фумарату дигідрату 160/4,5 мкг (Сімбікорт®, «AstraZeneca», Швеція) у єдиному інгаляторі по два вдихи двічі на добу. Як препарат «невідкладної допомоги» дозволялося використовувати сальбутамола сульфат за допомогою дозованого аерозольного інгалятора (по 100 мкг «за потреби»). У всіх хворих під час включення до дослідження визначалися антропометричні показники (стать, вік, зріст, вага, ІМТ), стаж захворювання, відношення до куріння та стаж цієї шкідливої звички, збирався анамнез загострень, реєструвалися лікарські засоби, що використовувалися пацієнтами протягом року до включення у дослідження, а також регулярність їх вживання. У перший день та через 12 місяців після початку терапії оцінювалася задишка за шкалою mMRC, проводилося спірометричне дослідження з аналізом ОФВ_1 , ФЖЄЛ, ОФВ_6 , співвідношення $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ}$, ПШВ, ФШВ₂₅, ФШВ₅₀ та ФШВ₇₅; вивчалася сила ДМ за допомогою оклюзійної спірометрії (пневмотонометрії) з визначенням показників P_{max} і PE_{max} . Для оцінки наявності та виразності гіпоксії проводилося вимірювання SpO_2 за допомогою пульсоксиметрії. Як маркер СЗР оцінювався рівень СРБ в сироватці венозної крові. Толерантність до фізичного навантаження визначалася за допомогою 6MWT. На підставі звернень пацієнтів та аналізу медичної документації аналізувалася кількість загострень ХОЗЛ протягом 12 місяців спостереження. Детальний опис усіх

методик досліджень та методів статистичної обробки даних наведений у розділі 2 дисертаційної роботи.

До остаточного дослідження включено 24 стабільних пацієнти, у яких, згідно з обраними критеріями, були виявлені ознаки важкої втоми ДМ. Детальні характеристики пацієнтів, які залучені до дослідження, наведені у табл. 7.1.1.

Таблиця 7.1.1

Антропометричні та анамнестичні характеристики досліджуваних

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на ХОЗЛ (n = 24)
Стать: чоловіки, n ((P ± m) %)	19 (79,2 ± 8,3)
Вік, Me [25 %-75 %], роки	62,5 [58,5-66,5]
Зріст, Me [25 %-75 %], см	173,0 [166,0-176,0]
Маса, Me [25 %-75 %], кг	83,5 [72,0-92,2]
ІМТ, Me [25 %-75 %], кг/м ²	27,0 [24,1-31,7]
Стаж захворювання	8,0 [3,0-14,0]

У дослідження були включені хворі з різним ставленням до куріння: 7 ((29,2 ± 9,3) %) курців, 13 ((54,2 ± 10,2) %) колишніх курців, 4 ((16,7 ± 7,6) %) тих, хто ніколи не палив. Стаж куріння в цілому в групі склав 45,0 [5,0-60,0] «п/р», тобто за статусом вживання тютюну група також була репрезентативною.

В групі спостереження на момент включення в 13 осіб визначався II-й ступень бронхообструкції за GOLD, у 7 – III-й, у 4 – IV-й. Таким чином, майже половина хворих з виразними ознаками втоми ДМ мала лише середньо тяжке обмеження повітряного потоку в дихальних шляхах (рис. 7.1.1). Проте максимальне значення ОФВ₁ у групі дослідження становило лише 65,8 % належних, а нижній та верхній квартилі цього показника знаходилися в межах [43,7-59,9] % належних. Отже, навіть за наявності вагомого відсотка хворих із II

ступенем обмеження дихальних шляхів, переважна більшість хворих мала $ОФВ_1$ нижчий за 60 % належних.

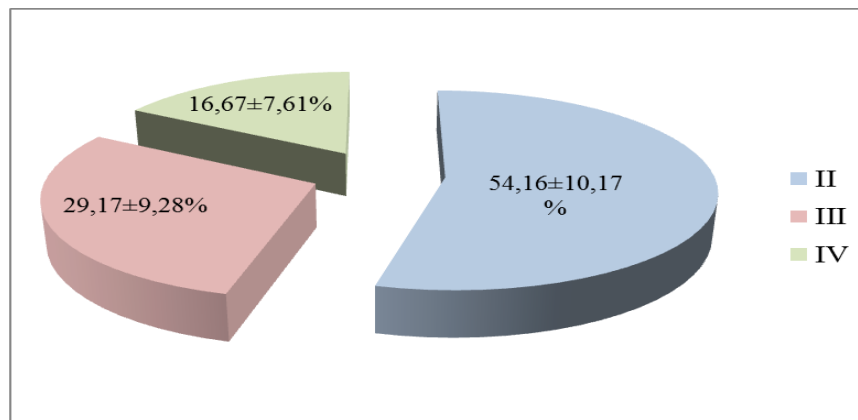


Рис. 7.1.1 Кількісний розподіл досліджуваних хворих на ХОЗЛ за ступенями бронхообструкції

Аналіз розподілу хворих за групами ризику виникнення загострень відповідно до GOLD, 2013 показав (рис. 7.1.2), що половина з них відповідали категорії хворих з низькою імовірністю цієї несприятливої події, при чому групи А та В були приблизно однаковими. У той же час 50 % досліджуваних склали пацієнти зі значними симптомами захворювання та високим ризиком загострення і переважна більшість з них належала до найбільш тяжкої групи D.

При детальному розгляді даних щодо використання медикаментів для лікування ХОЗЛ протягом року до включення у дослідження встановлено, що лише 8 хворих ($(33,3 \pm 9,6) \%$) приймали ліки щоденно на регулярній основі. Решта (2/3!) за різних чинників робили перерви у прийомі препаратів, при чому серед таких індивідів були особи навіть з тяжкою бронхіальною обструкцією. Більшість пацієнтів періодично використовували як засоби «швидкої допомоги» бронходилататори короткої дії (16 осіб ($(66,7 \pm 9,6) \%$) – БАКД; 6 ($(25,0 \pm 8,8) \%$) – комбінацію БАКД та антихолінергіка короткої дії). Як базисну терапію 11 пацієнтів ($(45,83 \pm 10,17) \%$) вживали ІГКС, але не завжди постійно. Сім з них користувалися комбінованим препаратом, у якому ІГКС поєднувався

з БАТД. антихолінергік тривалої дії із різною регулярністю застосовували чотири особи ((16,7 ± 7,6) %); лише один ((4,2 ± 4,1) %) приймав БАТД. Двоє ((8,3 ± 5,6) %) з досліджуваних як єдиний препарат вживали метилксантин. Просте математичне порівняння відсотка пацієнтів, які потребували регулярного прийому базисних препаратів відповідно до розподілу на групи А, В, С, D [36, 287] та частки хворих, що застосовували їх у «реальному житті» вказує, що протягом року до включення в дослідження певна кількість хворих не отримувала належної терапії ані у якісному, ані у часовому аспекті.

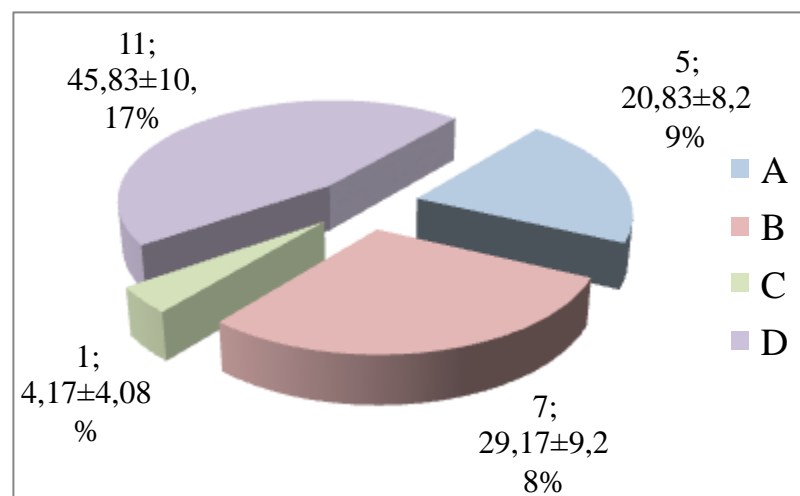


Рис. 7.1.2 Кількісний розподіл досліджуваних хворих на ХОЗЛ за групами ризику виникнення загострення

Щодо доставкових пристроїв, то необхідно зазначити, що більшість із досліджуваних, які протягом попереднього року отримували базисну терапію ІГКС, а саме 7 осіб ((63,6 ± 14,5) %), користувалися виключно аерозольними інгаляторами.

Враховуючи все вищезазначене, у першу чергу низькі показники ОФВ₁ та наявність ознак значної втомлюваності ДМ, незважаючи на існуючі рекомендації щодо призначення ІГКС при ХОЗЛ, на нашу думку у всіх

досліджуваних існували аргументовані підстави для призначення комбінації ІГКС та БАТД як базисної терапії через сухопорошковий доставковий пристрій.

Згідно з дизайном цього етапу роботи була оцінена динаміка виразності основної скарги в групі досліджуваних – задишки – під впливом тривалої регулярної терапії фіксованою комбінацією ІГКС/БАТД у єдиному інгаляторі. Встановлено, що в хворих з ознаками серйозних розладів у ДМ через 12 місяців після початку прийому препарату інтенсивність задишки за шкалою mMRC зменшилася статистично достовірно ($p = 0,046$). Незважаючи на те, що медіанні значення показника в обох часових точках склали 2,00 бали, його максимальне значення перед початком терапії дорівнювало чотирьом, а через 12 місяців – лише трьом балам. Також нижній квартиль показника був на пів бала меншим через один рік після початку лікування.

ФЗД пацієнтів також була оцінена на момент включення (місяць 0) та через один рік (місяць 12) від початку терапії (табл. 7.1.2).

Таблиця 7.1.2

ФЗД в хворих на ХОЗЛ до і 12 місяців після призначення терапії

Показники, Me [25 %-75 %], %	Місяць 0 (n = 24)	Місяць 12 (n = 24)	p
ОФV ₁	53,6 [43,7-59,9]	60,2 [47,3-67,6]	0,066
ОФV ₆	53,9 [51,2-65,9]	57,7 [53,0-65,5]	0,540
ФЖЄЛ	87,6 [76,6-98,1]	94,2 [84,6-107,7]	0,067
ОФV ₁ /ФЖЄЛ	47,5 [36,2-51,8]	53,1 [44,6-63,4]	0,153
ПШВ	54,0 [42,7-68,6]	58,4 [48,9-68,7]	0,540
ФШВ ₂₅	24,05 [16,4-42,1]	32,8 [22,3-51,8]	0,002
ФШВ ₅₀	18,0 [13,6-26,8]	22,5 [17,7-30,9]	0,066
ФШВ ₇₅	15,1 [12,2-20,6]	17,2 [14,6-23,6]	0,404

Встановлено, що в групі досліджуваних хворих на ХОЗЛ більшість показників ФЗД мала тенденцію до покращання після 12 місяців регулярного прийому комбінації ІГКС/БАТД. Проте для більшості характеристик такі зміни не були значущими. Але, враховуючи низьку зворотність бронхіальної обструкції при цьому захворюванні, такі результати не були несподіваними. У той же час цікавим є достовірне підвищення ФШВ₂₅ як показника прохідності дихальних шляхів дрібного калібру.

Одними з основних функціональних характеристик хворих на ХОЗЛ на цьому етапі дослідження вважалися показники втомлюваності ДМ. Їх динаміка під час лікування фіксованою комбінацією ІГКС/БАТД у єдиному інгаляторі наведена у таблиці 7.1.3.

Виявлено, що і показник сили м'язів вдиху, і, особливо, м'язового апарату видиху статистично значуще покращилися після 12 місяців регулярного застосування фіксованої комбінації ІГКС/БАТД у єдиному сухопорошковому інгаляторі. Тобто можна впевнено стверджувати, що у цієї категорії хворих запропонована базисна терапія призвела до значного покращення функціональних характеристик хворих.

Таблиця 7.1.3

Показники втомлюваності ДМ в амбулаторних хворих на ХОЗЛ до і 12 місяців після призначення терапії ІГКС/БАТД

Показники, Ме [25 %-75 %], % належних	Місяць 0 (n = 24)	Місяць 12 (n = 24)	p
PI max	39,6 [21,0-50,1]	50,6 [32,3-59,6]	0,001
PE max	34,6 [23,7-57,9]	50,4 [40,5-65,6]	< 0,001

Як показник, що відбиває ступінь ДН, в цьому дослідженні використовувалася SpO₂. З'ясовано, що на момент включення в дослідження в сімох ((29,2 ± 9,3) %) хворих на ХОЗЛ були ознаки ДН першого ступеня. В той

же час у трьох осіб зареєстровано граничні з другим ступенем ДН результати вимірювання SpO_2 (90 %). Медіанні та квартильні значення цього показнику дорівнювали 96,0 [93,0-97,5] %. Через 12 місяців після початку лікування ознаки гіпоксії залишилися лише у трьох ($(12,5 \pm 6,8)$ %) осіб. При тому мінімальне значення SpO_2 підвищилося вже до 92 %. У цілому по групі показники набули 96,5 [95,0-98,0] % і були достовірно ($p = 0,002$) вищими за початкові. Такі дані наочно продемонстрували, що у хворих на ХОЗЛ з ознаками значної втоми ДМ регулярний тривалий прийом комбінації ІГКС/БАТД достовірно зменшує прояви ДН, принаймні гіпоксичної.

Зниження фізичних можливостей у процесі прогресування захворювання є каменем спотикання при ХОЗЛ. Одним із механізмів виникнення цього явища є неможливість органів дихання в адекватній мірі забезпечувати киснем зростаючи при навантаженні потреби організму, у тому числі і через надмірну втому ДМ.

Для оцінки змін у толерантності до фізичних навантажень під впливом тривалої комбінованої терапії були проаналізовані результати вимірювання 6MWD. Встановлено, що цей показник при включенні хворих у дослідження коливався в достатньо широкому діапазоні від 200 до 515 м, його медіанні і квартильні значення дорівнювали 465,00 [365,0-500,0] м. Через один рік після початку регулярного прийому комбінації ІГКС/БАТД у єдиному інгаляторі мінімальний показник 6MWD, що продемонстрували пацієнти групи дослідження, становив вже 260,0 м, а максимальний збільшився до 560,0 м; тобто за означеними характеристиками було досягнуте значуще за критеріями ЄРТ/АТТ збільшення у 30 м. Медіанні та квартильні показники через 12 місяців лікування збільшилися хоча й у меншій мірі (до 480,0 [452,5-525,0] м), але статистично достовірно ($p = 0,012$). Таким чином, доведений позитивний вплив призначеної терапії на толерантність до фізичних навантажень у хворих на ХОЗЛ з ознаками втоми ДМ.

Оскільки персистуюче запалення є одним з чинників виникнення системних проявів ХОЗЛ, у тому числі і порушень у м'язовому апараті,

вивчення динаміки рівня СРБ під впливом тривалої терапії ІГКС/БАТД у хворих з ознаками значної втоми ДМ також вважалося доцільним. Згідно з отриманими даними, на день включення до дослідження, незважаючи на факт, що всі хворі знаходилися у стабільній фазі захворювання, підвищений рівень СРБ був зареєстрований у 12 ((66,7 ± 9,6) %) осіб, тобто в переважній (p = 0,021) більшості пацієнтів з ознаками втоми ДМ. При цьому максимальне значення показника дорівнювало 20,1 мг/л, а медіана та нижній і верхній квартилі – 7,02 [4,4-12,1] мг/л. Через рік після початку регулярного вживання ІГКС/БАТД максимальний рівень СРБ не перевищував 14,7 мг/л, а медіана та відповідні квартилі становили 5,3 [4,2-7,1] мг/л (рис. 7.1.3).

Здійснений статистичний аналіз дає підстави стверджувати, що в хворих на ХОЗЛ з виразними ознаками втоми респіраторних м'язів при тривалому регулярному прийомі в єдиному сухопорошковому доставковому пристрої комбінації ІГКС/БАТД рівень СРБ (p = 0,034) зменшується.

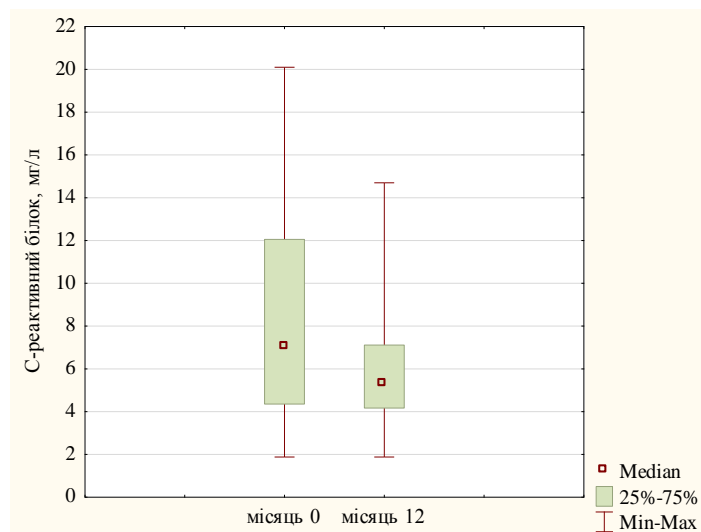


Рис. 7.1.3 Рівень СРБ в хворих на ХОЗЛ із значною втомою ДМ до і після лікування комбінацією ІГКС/БАТД

Результати, що були отримані, зробили також цілком очікуваною знахідкою, що у популяції дослідження кількість осіб з принаймні одним

загостренням протягом року спостереження була меншою, хоча й недостовірно ($p = 0,149$), у порівнянні із попередніми 12 місяцями (рис. 7.1.4).

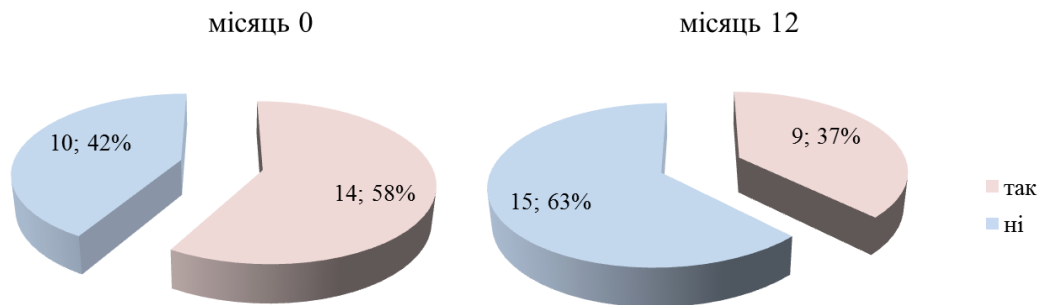


Рис. 7.1.4 Частота виникнення загострень протягом року у хворих на ХОЗЛ із значною втомою ДМ до і після лікування комбінацією ІГКС/БАТД

Також загальна кількість загострень протягом року спостереження була достовірно ($p = 0,027$) меншою у порівнянні із 12 місяцями, що передували включенню в дослідження (0,0 [0,0-1,0] та 1,0 [0,0-1,5] епізоди на рік відповідно).

Таким чином, фіксована комбінація будесоніду/формотеролу виявилася ефективною в лікуванні хворих на ХОЗЛ зі значними порушеннями функції м'язів вдиху і видиху.

7.2 Індивідуалізація лікування амбулаторних хворих на ХОЗЛ з урахуванням рівню сурфактантного білка Д у плазмі венозної крові

Сьогодні переважною більшістю провідних фахівців-пульмонологів ХОЗЛ розглядається як складна багатокомпонентна патологія, що супроводжується значними локальними ураженнями бронхо-легеневого апарату [49, 289, 399]. Дуже скромний результат від терапії за загальноприйнятими схемами при ХОЗЛ вимагає пошуку нових шляхів у

індивідуальному лікуванні цього захворювання [54, 58, 60, 289]. На попередніх етапах виконання цієї дисертаційної роботи було доведено, що підвищення СБД > 700 нг/мл у плазмі крові є прогностично значущим маркером можливості загострення у стабільних хворих на ХОЗЛ і може використовуватися при прогнозуванні перебігу захворювання. Отримані дані надали підставу припустити, що в стабільних хворих з ХОЗЛ вимірювання плазмового СБД надасть можливість зробити лікувальну програму більш персоналізованою.

Завданням цього етапу дослідження було порівняння ефективності лікування фіксованою комбінацією сальметеролу/флютиказону пропіонату (Серетид™, «GlaxoSmithKline», Велика Британія) у єдиному сухопорошковому інгаляторі (Дискус™) при лікуванні хворих на ХОЗЛ з різним рівнем СБД у плазмі венозної крові. Критеріями включення в дослідження були загальні вимоги, що викладені у розділі 2, а також стабільний на момент залучення до дослідження перебіг ХОЗЛ. До критеріїв виключення належали наявність інших, ніж ХОЗЛ, захворювань органів дихання, гострої респіраторної інфекції, загострення ХОЗЛ або будь-якого стану, що потребував невідкладної допомоги за 4 тижні до включення; анамнез прийому ІГКС або вживання системних кортикостероїдів протягом трьох місяців перед включенням до дослідження; відмова від участі в дослідженні; нездатність виконувати тести функціональної діагностики відповідно до міжнародних та вітчизняних стандартів; зловживання алкоголем та/або наркотичними речовинами.

Відповідно до критеріїв відбору з 2011 до 2013 рр.. до дослідження були залучені ІГКС-наївні амбулаторні хворі з верифікованим згідно з існуючими нормативними документами діагнозом ХОЗЛ [30, 36, 288]. Усім досліджуваним, незалежно від стадії захворювання, відмінялася будь-яка терапія ХОЗЛ та призначалася комбінація сальметеролу/флютиказону пропіонату (Серетид™, «GlaxoSmithKline», Велика Британія) у дозі 50/500 мкг у єдиному сухопорошковому інгаляторі (Дискус™) по одному вдиху двічі на добу. Як препарат «невідкладної допомоги» використовувався сальбутамолу

сульфат за допомогою дозованого аерозольного інгалятора (по 100 мкг «за потреби»). У всіх хворих під час включення в дослідження вимірювалися антропометричні показники (стать, вік, зріст, вага, ІМТ), визначався стаж захворювання, відношення до куріння та його стаж, збирався анамнез загострень. У перший день та через 12 місяців після початку лікування оцінювалася задишка за шкалою mMRC, проводилося спірометричне дослідження з аналізом ОФВ_{1} , ФЖЄЛ, ОФВ_{6} , співвідношення ОФВ_{1} /ФЖЄЛ, ПШВ, ФШВ₂₅, ФШВ₅₀ та ФШВ₇₅. Для оцінки наявності та виразності гіпоксії проводилося вимірювання SpO_2 за допомогою пульсоксиметрії. Толерантність до фізичного навантаження визначалася за допомогою 6MWT. На підставі персональних звернень пацієнтів та за даними аналізу медичної документації підраховувалася кількість загострень ХОЗЛ протягом 12 місяців спостереження. Усім досліджуваним вимірювався рівень СБД у плазмі венозної крові. Детальний опис усіх методик досліджень та методів статистичної обробки даних наведений у розділі 2 цієї дисертаційної роботи. До остаточного аналізу були відібрані дані 18 стабільних ІГКС-наївних пацієнтів, які дали інформовану згоду на участь у цьому етапі дослідження.

Відповідно до результатів вимірювання початкового рівню СБД досліджувані були розділені на дві групи: до групи I увійшли 9 осіб з $\text{СБД} \leq 700$ нг/мл, до групи II – 9 хворих з $\text{СБД} > 700$ нг/мл. Їх детальні антропометричні та анамнестичні характеристики наведені у таблиці 7.2.1.

За результатами статистичного аналізу даних можна стверджувати, що обидві групи були порівняні за основними антропометричними показниками та не відрізнялися за стажем захворювання. У дослідження увійшли особи від 42 до 71 року, таким чином, обрана популяція цілком відбивала віковий діапазон, що притаманний ХОЗЛ. ІМТ досліджуваних коливався від 21,0 до 31,7 кг/м^2 , тобто всі вони були або з нормальною, або з надмірною вагою. Проте, слід зауважити, що деяким обмеженням в інтерпретації результатів даного дослідження може слугувати відсутність у групі I та наявність у групі II лише однієї жінки.

Антропометричні та анамнестичні характеристики амбулаторних хворих на ХОЗЛ з різним рівнем плазмового СБД

Показники, одиниці вимірювання	Група I (n = 9)	Група II (n = 9)	p
Стать: чоловіки, n ((P ± m) %)	9 (100,0 ± 0,0)	8 (88,9 ± 10,5)	0,303
Вік, Me [25 %-75 %], роки	65,5 [61,0-67,0]	63,0 [53,0-64,0]	0,311
Зріст, Me [25 %-75 %], см	175,0 [171,0-179,0]	174,0 [170,0-174,0]	0,350
Маса, Me [25 %-75 %], кг	85,80 [84,4-92,2]	82,0 [72,00-88,30]	0,157
ІМТ, Me [25 %-75 %], кг/м ²	28,0 [26,6-31,7]	26,80 [24,0-30,4]	0,427
Стаж захворювання	8,0 [5,0-12,0]	5,50 [3,0-14,0]	0,330
Кількість загострень, Me [25 %-75 %], випадків за рік	00,0 [00,0-1,0]	2,00 [1,0-2,0]	0,022

Однак, враховуючи результати, що були отримані на попередніх етапах виконання дисертаційної роботи, згідно з якими рівень СБД не залежатиме від статі, можливе припущення про достатню репрезентативність обраних груп за всіма антропометричними характеристиками. Єдина статистично достовірна різниця між групами за анамнестичними даними відзначалася в кількості загострень протягом минулого року (див. табл. 7.2.1). Цей показник був достовірно більшим у групі II. Втім, з урахуванням результатів, що були описані у розділі 5 даної дисертації, така знахідка була очікуваною та зрозумілою.

Враховуючи дуже вагому роль куріння в розвитку та прогресуванні ХОЗЛ, у групах дослідження вивчалася наявність цієї шкідливої звички та стаж вживання тютюну. Відповідно до отриманих даних, за відсотком хворих із різним відношенням до куріння групи порівняння не відрізнялися (табл. 7.2.2). У кожній з груп існували особи, які ніколи не курили, однак переважну більшість (p = 0,001) у кожній з них склали курці (на час включення в дослідження або в минулому). Стаж куріння, на перший погляд, був дещо

більшим у групі II, але такі відмінності не були статистично значущими (див. табл. 7.2.2). Рівень задишки за шкалою mMRC у групах порівняння хоча й виглядав більшим у групі II, але відрізнявся від показника групи I недостовірно ($p = 0,478$) (2,0 [1,0-2,0] та 1,0 [1,0-2,0] бали відповідно).

Таблиця 7.2.2

Статус куріння в амбулаторних хворих на ХОЗЛ з різним рівнем плазмового СБД

Показники, одиниці вимірювання	Група I (n = 9)	Група II (n = 9)	p
Курці, n ((P ± m) %)	3 (33,3 ± 15,7)	4 (44,4 ± 16,6)	0,500
Колишні курці, n ((P ± m) %)	5 (55,6 ± 16,6)	4 (44,4 ± 16,6)	0,500
Ніколи не курили, n ((P ± m) %)	1 (11,1 ± 10,5)	1 (11,1 ± 10,5)	1,000
Стаж куріння, Me [25 %-75 %], п/р	32,0 [25,0-50,0]	50,0 [45,0-60,0]	0,376

При послідовному розгляді кожного з показників ФЗД не знайдено достовірних відмінностей між групами порівняння (табл. 7.2.3).

Таблиця 7.2.3

Показники ФЗД у групах хворих на ХОЗЛ з різним рівнем СБД

Показники, Me [25 %-75 %], % належних	Група I (n = 9)	Група II (n = 9)	p
ОФВ ₁	47,0 [36,4-59,7]	49,9 [34,6-62,2]	0,833
ОФВ ₆	51,7 [49,2-54,0]	52,0 [41,1-57,4]	0,921
ФЖЄЛ	93,8 [77,3-96,6]	83,1 [71,5-95,0]	0,524
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	41,6 [37,2-58,5]	46,1 [40,4-53,1]	0,685
ПШВ	49,0 [41,3-57,4]	53,2 [40,9-68,2]	0,954
ФШВ ₂₅	18,1 [12,6-40,1]	21,0 [12,6-32,1]	0,949
ФШВ ₅₀	13,9 [12,5-22,6]	16,5 [10,8-26,0]	0,749
ФШВ ₇₅	14,0 [11,8-16,7]	14,9 [9,5-22,0]	0,898

Мінімальні значення $ОФВ_1$ були вельми низькими як у пацієнтів з $СБД \leq 700$ нг/мл (31,1 % належних), так і в тих, у кого $СБД$ був більший за 700 нг/мл (17,9 % належних). Медіанні значення цього показника також були значно знижені в кожній з груп. У той же час і в групі I, і в групі II максимальні значення $ОФВ_1$ відповідали II-му ступеню обмеження дихальних шляхів і дорівнювали відповідно 72,1 % та 65,9 % належних.

При порівнянні за ступенем бронхообструкції достовірних відмін між групами знайдено не було ($p > 0,05$ для часток пацієнтів з кожним зі ступенів). Переважну більшість у обох групах склали індивіди з ХОЗЛ II та III. В групі II також був один пацієнт з ХОЗЛ IV (рис. 7.2.1).

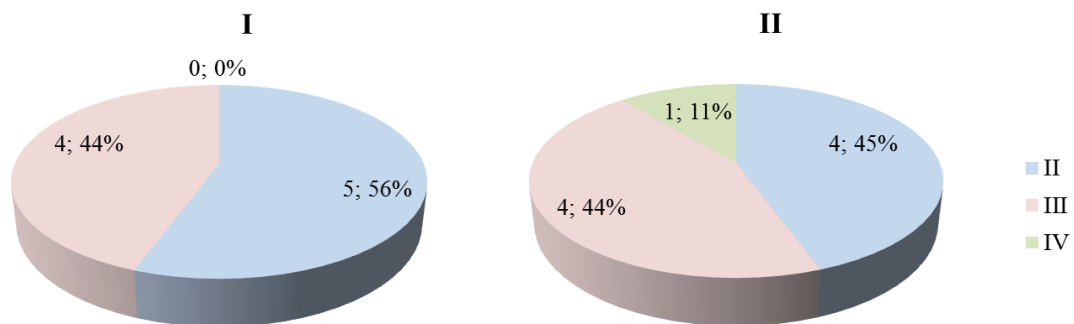


Рис. 7.2.1 Кількісний розподіл хворих у групах I і II за ступенями бронхообструкції

Не зважаючи на те, що дослідження проходило ще за часів дії класифікації ХОЗЛ за ступенями тяжкості [30, 286], наявність даних про кількість загострень протягом минулого року а також результатів оцінки ступеня виразності задишки за шкалою MRC/mMRC, надало можливість ретроспективно оцінити розподіл хворих за групами A, B, C, D.

Контингент досліджуваних включав хворих усіх груп ХОЗЛ і був репрезентативний за цим показником. У цілому, незважаючи на те, що, на перший погляд, у групі II було більше осіб з високим ризиком загострень,

достовірних відмінностей за розподілом по групах ризику виникнення загострень між хворими з різним рівнем СБД встановлено не було ($p > 0,05$ для часток пацієнтів кожної з груп А, В, С, D) (рис. 7.2.2).

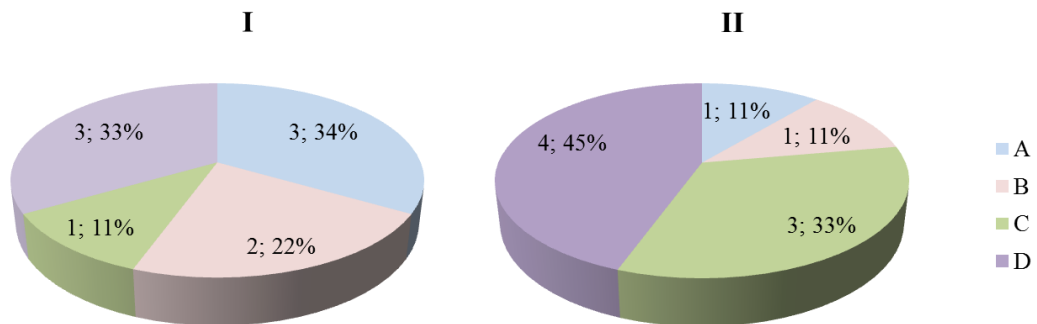


Рис. 7.2.2 Кількісний розподіл хворих у групах I і II за ризиком виникнення загострення

SpO_2 була дещо меншою в групі II (95,0 [93,0-98,0] %) у порівнянні з групою I (98,0 [95,0-98,0] %), $p = 0,190$. Аналогічні дані були отримані при оцінці результатів 6MWT: значення 6MWD у групі I (397,0 [310,0-470,0] м) не відрізнялися ($p = 0,340$) від показників у групі II (400,0 [370,0-500,0] м).

Таким чином, можна зробити висновок, що обидві групи досліджуваних були порівняні за всіма антропометричними, клініко-анамнестичними та функціональними показниками, окрім кількості загострень протягом року, що передував включенню в дослідження, та рівню СБД у плазмі крові.

Динаміка основних характеристик пацієнтів була оцінена через 12 місяців від початку лікування. Встановлено, що в обох групах ФЗД покращилася за кожним з показників. Найбільші зміни були зазначені у ПШВ. Вона збільшилася в кожній з груп більш, ніж на 20 %. Проте в жодній з них такі зміни не були статистично достовірними. Різниця між групами за змінами кожного з показників також не була значущою (табл. 7.2.4).

Таблиця 7.2.4

**Динаміка показників ФЗД у групах порівняння після 12 місяців лікування
комбінацією сальметеролу/флютиказону пропіонату**

Динаміка, Ме [25 %-75 %], % належних	Група I (n = 9)	Група II (n = 9)	p
ОФВ ₁	8,0 [2,1-14,9]	6,1 [2,2-16,0]	0,724
ОФВ ₆	2,8 [0,0-7,0]	3,73 [2,5-5,1]	0,505
ФЖЄЛ	8,0 [-3,8-11,6]	5,1 [1,0-16,8]	0,938
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	3,5 [2,0-13,5]	4,4 [-4,5-12,0]	0,504
ПШВ	21,2 [9,0-32,2]	27,2 [16,0-32,2]	0,720
ФШВ ₂₅	9,1 [2,1-10,0]	10,0 [7,5-16,1]	0,723
ФШВ ₅₀	5,60 [3,2-12,0]	10,5 [4,1-12,3]	0,502
ФШВ ₇₅	2,70 [0,3-4,9]	2,4 [1,6-5,0]	1,000

Показники задишки за шкалою mMRC після року лікування дещо зменшилися у групах порівняння, однак такі зміни не були статистично значущими ($p = 0,450$ для групи I та $p = 0,683$ для групи II). Різниця між кінцевими та початковими значеннями в групах також була приблизно однаковою ($p = 0,221$) (рис. 7.2.3).

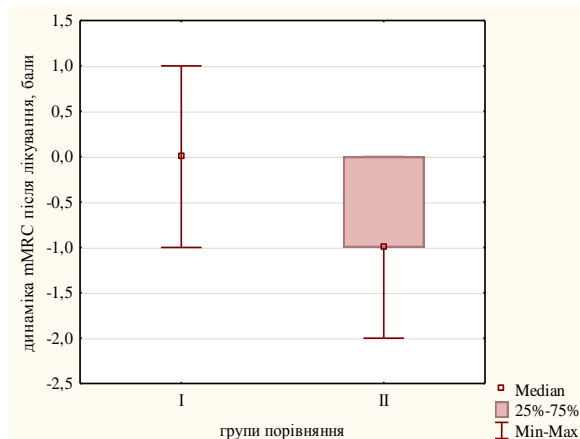


Рис. 7.2.3 Динаміка показників mMRC у групах порівняння після 12 місяців лікування комбінацією сальметеролу/флютиказону пропіонату

Такій результат, скоріш за все, пов'язаний зі значною суб'єктивністю оцінки задишки за шкалою mMRC.

Встановлено, що у групі I через 12 місяців показники SpO₂ склали 97,0 [96,0-99,0] % і не набули статистично значущих змін ($p = 0,617$). У той же час у групі II SpO₂ через рік дорівнювала 96,0 [95,0-98,0] та була достовірно ($p = 0,041$) вище, ніж у момент включення в дослідження. Таким чином, можна стверджувати, що під впливом комбінованої терапії БАТД/ІГКС ознаки гіпоксії зменшуються значніше саме у хворих з високим рівнем плазмового СБД.

Вражаючою була й різниця між групами порівняння в динаміці показника 6MWD під впливом призначеного лікування. Після 12 місяців терапії, 6MWD збільшилася до 430,0 [350,0-485,0] м у групі I ($p = 0,505$ у порівнянні з базовими результатами) та 450,0 [420,0-505,0] м у групі II ($p = 0,046$), де зміни були статистично значущими і достовірно більшими, ніж у групі I (40,0 [35,0-45,0] м та 15,0 [-10,0-30,0] м відповідно, $p = 0,031$) (рис. 7.2.4).

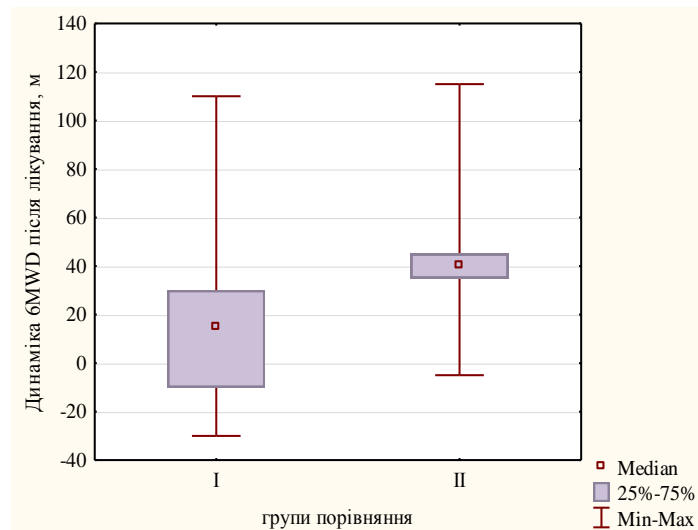


Рис. 7.2.4 Динаміка показників 6MWD у групах порівняння після 12 місяців лікування комбінацією сальметеролу/флютиказону пропіонату

При чому в групі II вони ще й перевищили обрану мінімальну клінічно значущу різницю у результатах тесту (30 м). Такій результат дозволяє

припустити, що тривалий прийом комбінації БАТД/ІГКС в хворих на ХОЗЛ сприяє покращенню толерантності до фізичних навантажень у тих, чий рівень СБД у плазмі крові перевищує 700 нг/мл.

Оскільки критерієм розподілу на групи в цьому розділі дослідження був рівень СБД у плазмі крові, важливою виглядає оцінка динаміки цього показника під впливом тривалої терапії БАТД/ІГКС. При статистичному аналізі встановлено, що в групі I концентрація СБД залишилися практично на тому ж самому рівні, що й при включенні в дослідження (345,7 [276,7-457,3] нг/мл до і 440,5 [187,9-526,9] нг/мл після лікування, $p = 1,000$). У той же час у групі II рівень СБД зменшився майже вдвічі (з 1363,6 [1161,4-132,0] нг/мл до 718,9 [582,4-1012,9] нг/мл), при чому такі зміни були достовірними ($p = 0,046$). Очікувано, що й показники динаміки рівня СБД у групах відрізнялися статистично значуще (рис. 7.2.5).

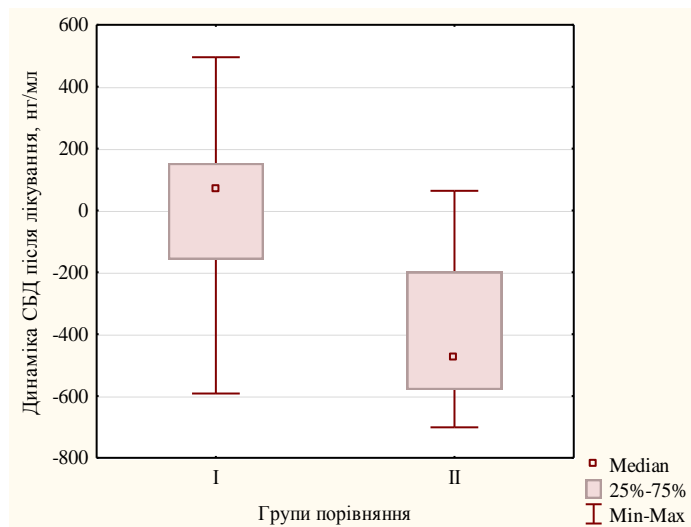


Рис. 7.2.5 Динаміка рівню СБД у групах порівняння після 12 місяців лікування комбінацією сальметеролу/флютиказону пропіонату

Отже, можна зробити висновок, що у хворих на ХОЗЛ з рівнем СБД у плазмі крові > 700 нг/мл ознаки локального ураження бронхолегеневого

апарату зменшуються під впливом тривалої терапії комбінацією сальметеролу/флутиказону пропіонату.

Оскільки важливою ключовою точкою у даному розділі роботи була кількість загострень протягом 12 місяців спостереження, динаміка цього показника після призначення комбінованої терапії також була порівнянна в групах I та II. Встановлено, що кількість загострень у групі I залишилася практично незмінною порівняно з роком, що передував включенню в дослідження (0,0 [0,0-1,0] випадків на рік $p = 0,617$). Навпаки, у групі II цей показник зменшився вдвічі (до 1,0 [0,0-1,0] випадку на рік), і такі зміни були статистично достовірними ($p = 0,041$). У цілому зменшення виникнення загострень на тлі комбінованої терапії сальметеролом/флутиказону пропіонатом було достовірно ($p = 0,034$) значнішим у хворих групи II і становило -1,0 [-1,0-0,0] випадок у групі II проти 0,0 [0,0-1,0] випадків у групі I (рис. 7.2.6).

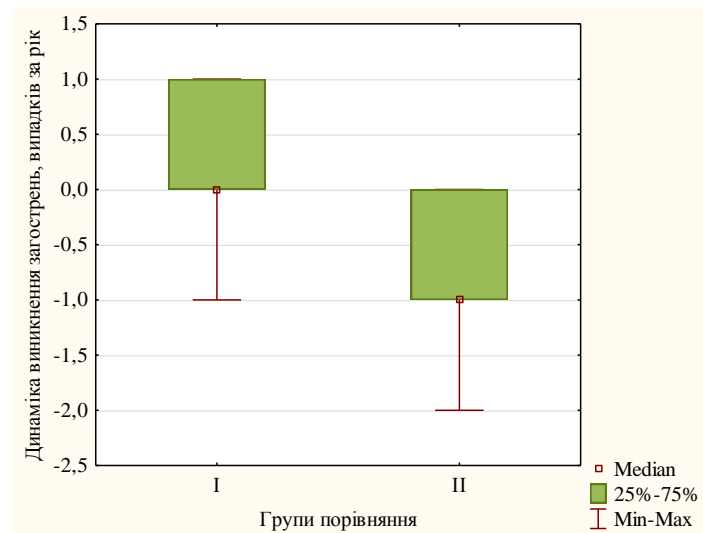


Рис. 7.2.6 Динаміка виникнення загострень у групах порівняння після 12 місяців лікування комбінацією сальметеролу/флутиказону пропіонату

Отримані дані свідчать про доцільність призначення комбінації сальметеролу/флутиказону пропіонату стабільним хворим на ХОЗЛ з високою

концентрацією СБД у плазмі крові для зменшення ймовірності виникнення загострень та покращення прогнозу перебігу захворювання. Особливо слід зазначити, що зміни в показниках SpO_2 , бМВД та кількості загострень захворювання не відрізнялися достовірно у хворих з різним ступенем обмеження повітряного потоку та в групах А, В, С, D ($p > 0,05$ для усіх). Таким чином, згідно з отриманими даними, динаміка зазначених вище показників у групі з рівнем плазмового СБД > 700 нг/мл ніякою мірою не залежала ані від ступеня виразності бронхіальної обструкції, ані від приналежності до будь-якої групи ризику виникнення загострень.

7.3 Узагальнення результатів дослідження

Результати, що були висвітлені в цьому розділі дисертаційної роботи, дозволили запропонувати окремі шляхи оптимізації лікування хворих на ХОЗЛ. Оскільки на попередніх етапах дослідження встановлена наявність певної групи пацієнтів, в яких існують ознаки втоми респіраторних м'язів, підставою до модифікування лікувальної тактики в зазначеній категорії хворих була наявність розладів не тільки в повітроносних шляхах, а й в усьому апараті дихання в цілому. За результатами проспективного спостереження протягом року після призначення хворим на ХОЗЛ з $P_{\text{max}} \leq 6,0$ кПа фіксованої комбінації будесоніду/формотеролу (Сімбікорт[®], «AstraZeneca», Швеція) у єдиному сухопорошковому інгаляторі (Турбухалер[®]) незалежно від ступеня обмеження повітряного потоку та існування ризику виникнення загострень, встановлено, що така терапія сприяє статистично значущому покращенню ФШВ₂₅, підвищенню толерантності до фізичного навантаження, достовірному зменшенню задишки та виразності ознак втоми інспіраторних та експіраторних м'язів, зменшенню гіпоксії, рівню СРБ у венозній крові та кількості загострень протягом року. Отже, призначення хворим з суттєвими ознаками втоми ДМ фіксованої комбінації будесоніду/формотеролу вважається доцільним, а

$P_{\text{max}} \leq 6,0$ кПа може розглядатись як додатковий індикатор потреби у такому лікуванні.

Згідно з сучасними поглядами, найбільш успішними лікувальними стратегіями виглядають ті, що є біомаркер-специфічними та індивідуалізованими. На попередньому етапі виконання дисертації була обґрунтована значущість підвищення СБД > 700 нг/мл у плазмі крові для прогнозування можливості загострення в стабільних хворих на ХОЗЛ. У цьому розділі доведено, що в стероїд-наївних хворих з рівнем плазматичного сурфактантного білка Д > 700 нг/мл, незалежно від ступеня обмеження повітряного потоку та існування ризику виникнення загострень, призначення комбінації сальметеролу/флютиказону пропіонату (Серетид™, «GlaxoSmithKline», Велика Британія) у єдиному сухопорошковому інгаляторі (Дискус™) призводить до значного зменшення виразності гіпоксії, суттєвого підвищення толерантності до фізичних навантажень та зменшення кількості загострень захворювання.

Отримані результати надають змогу рекомендувати використання підвищеного рівня СБД > 700 нг/мл у плазмі крові як додаткового показання до призначення комбінованої терапії БАТТ/ІГКС стабільним хворим на ХОЗЛ з метою покращення прогнозу перебігу захворювання.

Матеріали цього розділу дослідження відображені у наступній публікації у фаховому вітчизняному виданні:

1. Перцева, Т. А. Новые возможности в терапии хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Перцева, Т. А., Гашинова Е. Ю. // Укр. пульмонолог. журн. – 2010. – № 2. – С. 12–16.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ХОЗЛ залишається однією з найбільш серйозних проблем у сфері охорони здоров'я в усьому світі [46, 47, 48, 287, 288, 289]. Завдяки значущим прямим та опосередкованим витратам, захворювання є тягарем не тільки для окремих хворих, а й для всього суспільства [9]. При тому, на відміну від переважної більшості інших хронічних захворювань та незважаючи на революційні досягнення в патофізіології, функційній діагностиці та сучасній фармакології, інвалідизація та смертність від ХОЗЛ невпинно зростає [36, 47, 48, 140, 289]. Так, за показником років життя, що асоційовані з інвалідністю, ХОЗЛ у 1990 р. посіло 12-е місце, а у 2020 р., за оцінками експертів, займе вже 5-у позицію в рейтингу провідних причин втрати працездатності в усьому світі [382]. За даними аналізу чинників смерті у світі, в 2010 р. ХОЗЛ стало третім за значущістю патологічним станом, залишивши попереду лише ІХС та гострі порушення мозкового кровообігу [282].

Сьогодні добре відомо, що найбільш трагічною подією в перебігу ХОЗЛ є загострення захворювання [36, 45, 289, 383]. Лікування саме загострення потребує залучення найзначніших медико-соціальних ресурсів та суттєво збільшує ймовірність смерті пацієнтів [8, 49, 229, 236, 237, 251, 255, 351, 357, 394, 471]. Проте проблема достовірної діагностики загострення ХОЗЛ усе ще залишається досить актуальною [7, 8, 12, 251, 394, 415]. В той же час розуміння факторів, що передують загостренню та призводять до виникнення потреби у стаціонарному лікуванні, не є чітким, а дані відносно цієї проблеми обмежені та дуже суперечливі [236, 251, 276, 417]. Тому мета даної дисертаційної роботи є вкрай злободенною, а результати, що були отримані при розв'язанні завдань дослідження мають високу клінічну та соціальну значущість.

Відповідно до мети, дисертаційне дослідження передбачало декілька етапів. Оскільки прогностично найбільш небезпечним є тяжке загострення ХОЗЛ, що потребує лікування у стаціонарі, по-перше, був проведений

ретроспективний аналіз історій хвороб стаціонарних хворих, які були госпіталізовані з загостренням захворювання до терапевтичного відділення Комунального закладу «Шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради».

Встановлено, що при надходженні до стаціонару з діагнозом «загострення ХОЗЛ» у половині медичних карток були відсутні дані спірометричного дослідження; у $(12,1 \pm 1,4) \%$ випадків госпіталізація здійснювалася з соціальних обставин, а у $(5,4 \% \pm 1,0) \%$ хворих діагноз не підтвердився за результатами аналізу постбронходилятаційних тестів. Більше, ніж у третій частині ($(35,8 \% \pm 3,8) \%$) пацієнтів, які були госпіталізовані через загострення ХОЗЛ, визначалася легка або помірна тяжкість захворювання, тобто навіть при незначній обструкції дихальних шляхів при ХОЗЛ можливі тяжкі погіршення стану, що потребують надання стаціонарної допомоги. Тому виключно важливим є своєчасне призначення медикаментозного лікування для запобігання серйозної дестабілізації перебігу хвороби навіть при незначному порушенні ФЗД.

Незважаючи на те, що більшість хворих, які були госпіталізовані із загостренням ХОЗЛ, належали до старших вікових груп, $(37,0 \pm 3,8) \%$ з них ще не виповнилося 60 років, тобто такі пацієнти знаходилися у потенційно працездатному віці. Проте саме в цієї категорії хворих якомога раннє втручання з метою попередження загострень матиме найсуттєвіший економічний ефект.

З'ясовано, що частота надходжень до стаціонару в групі з частими загостреннями ХОЗЛ коливалася від двох до п'яти епізодів за три роки. На нашу думку, це надає підстави при визначенні майбутніх ризиків загострень більш інформативним вважати кількості госпіталізацій, не за один, а за декілька (наприклад три) послідовних років.

Для подальшого аналізу вважалося доцільним виділення двох груп хворих: I (112 осіб) – ті, що були госпіталізовані одноразово, та II (19 осіб) – ті, що були госпіталізовані внаслідок загострення ХОЗЛ два і більше разів протягом трьох років.

Під час виконання першого етапу дослідження доведено значення для перебігу захворювання наявності певної супутньої патології. Встановлено, що переважна більшість хворих на ХОЗЛ з тяжким загостренням ($(52,5 \pm 4,6) \%$ у групі тих, які були госпіталізовані одноразово та $(89,5 \pm 7,1) \%$ у групі з повторними госпіталізаціями), мала принаймні ще одне захворювання. Найбільш поширеною серед стаціонарних пацієнтів з ХОЗЛ була серцево-судинна патологія (від $(86,2 \pm 6,4) \%$ до $(92,0 \pm 2,6) \%$ у різних групах дослідження). При тому в тих, які були госпіталізовані через загострення ХОЗЛ багаторазово, на відміну від хворих, що потрапили до стаціонару одноразово, на другому місці за поширеністю була патологія ендокринної системи ($(10,3 \pm 5,7) \%$ усіх випадків документально підтверджених коморбідних станів).

Проте суттєвим системним недоліком в картах стаціонарних хворих з загостренням ХОЗЛ є відсутність повної інформації стосовно деяких коморбідних станів. У медичній документації хворих, які потрапляли до стаціонару через загострення ХОЗЛ, не було знайдено жодної згадки про патологію сечостатевої системи, опорно-рухового апарату, онкологічні захворювання та психічні розлади. Оскільки кожний з перелічених видів патології потенційно впливатиме на прогноз перебігу ХОЗЛ, доцільним вважається більш детальне обстеження хворих у цих напрямках та рекомендація щодо обов'язкового внесення цих даних до стаціонарних карток хворих на ХОЗЛ.

Одним з завдань дисертаційної роботи було визначення впливу системних проявів ХОЗЛ на перебіг захворювання. Найбільш поширеним системним ефектом у хворих, які госпіталізовані внаслідок загострення хвороби, була анемія, що спостерігалася у $(23,2 \pm 4,0) \%$ хворих групи I та $(21,1 \pm 9,4) \%$ хворих групи II. Друге місце посіло зниження ІМТ, що було визначене у $(2,7 \pm 1,5) \%$ пацієнтів, які госпіталізовані одноразово, та у $(15,8 \pm 8,4) \%$ осіб з декількома потрапляннями до лікарні.

Наявність ціанозу в переважній більшості хворих із тяжким загостренням ХОЗЛ ($83,9 \pm 3,5$ % у групі I та $84,2 \pm 8,4$ % у групі II) свідчить про присутність у них ДН, що потребує не тільки ідентифікації за допомогою пульсоксиметрії або дослідження газового складу крові,

Дані, що характеризували б локальний запальний процес при загостренні ХОЗЛ (наприклад, результати дослідження мокротиння або бронхоскопії) у медичних картах стаціонарних хворих були або неповні, або зроблені несвоєчасно, або взагалі відсутні. Проте визначення маркерів саме локального ураження бронхолегеневого апарату видається доцільним і інформативним для прогнозування подальшого перебігу захворювання.

Ознаки СЗР під час загострення ХОЗЛ були зареєстровані у переважній більшості госпіталізованих до терапевтичного відділення. Підвищений рівень СРБ відзначався в 75 хворих ($(67,0 \pm 4,4)$ %) у групі I та у 16 пацієнтів у ($(84,2 \pm 8,4)$ %) у групі II. У 96 ($(85,7 \pm 3,3)$ %) хворих групи I та 16 ($(84,2 \pm 8,4)$ %) хворих групи II був виявлений лейкоцитоз, що підтверджує інфекційний характер загострення ХОЗЛ у більшості госпіталізованих пацієнтів. Нейтрофіліоз спостігався у більше половини випадків, незалежно від кількості госпіталізацій протягом трьох років ($(65,2 \pm 4,5)$ % у групі I і $(57,9 \pm 11,3)$ % у групі II), що ймовірно вказує на пов'язаність загострень ХОЗЛ з бактеріальними агентами.

Незалежно від частоти потрапляння до стаціонару внаслідок загострення ХОЗЛ, тривалість перебування в лікарні помірно позитивно і достовірно корелювала зі стадією захворювання ($R = 0,52$, $p < 0,001$), негативно і достовірно була пов'язана зі зниженням показників ФЗД, особливо $ОФВ_1$, як при одноразовій госпіталізації ($R = -0,46$, $p < 0,001$), так і при потраплянні до стаціонару декілька разів ($R = -0,51$, $p < 0,001$).

Під час аналізу доведено, що зниження загальної ваги та ІМТ є прогностично несприятливими факторами подовження перебування у лікарні, тому що ці показники, хоча й слабо, але вірогідно негативно корелюють з

кількістю днів, що були проведені у стаціонарі ($R = -0,20$, $p = 0,028$ та $R = -0,25$, $p = 0,005$ відповідно).

У популяції хворих, що були госпіталізовані через загострення ХОЗЛ, встановлений помірний позитивний вірогідний зв'язок ($R = 0,39$, $p < 0,001$) між тривалістю перебування в лікарні та кількістю госпіталізацій протягом трьох років. Тривалість госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ збільшується при наявності самого факту багаторазового потрапляння до стаціонару і далі не залежить від конкретної кількості повторних тяжких загострень.

Таким чином, за результатами ретроспективного етапу дослідження було вирішено перше завдання дисертаційної роботи. На підставі статистичного аналізу встановлено, що у пацієнтів з тяжким загостренням ХОЗЛ *основними* критеріями ризику повторної госпіталізації ($ДК \geq 7$) є $ІМТ < 19 \text{ кг/м}^2$, наявність цукрового діабету, еозинофілія крові, рівень сироваткового СРБ $> 13 \text{ мг/л}$, ЗБ $> 80 \text{ г/л}$. *Додаткові* критерії ризику ($2 < ДК < 6$) включають куріння, будь-яку супутню патологію, $ЧДР > 20$, наявність задишки, участь додаткової мускулатури в акті дихання, зниження показників ФЗД нижче критичних значень ($ОФВ_1/ФЖЄЛ < 45\%$ належних, $ОФВ_1 < 45\%$ належних, $ФЖЄЛ < 80\%$ належних). При наявності принаймні двох основних, або одного основного та трьох додаткових критеріїв, прогноз ймовірності повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ буде достовірним.

На нашу думку, алгоритм прогнозування ризику повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ із застосуванням зазначених вище критеріїв допоможе практикуючому лікарю у відділенні просто й швидко визначити можливість повторного важкого загострення і, у разі високого ризику багаторазової госпіталізації, стане підставою для більш активного медичного втручання.

Для вирішення решти завдань дисертаційної роботи доцільним було проведення проспективного дослідження амбулаторних хворих на ХОЗЛ, які знаходилися у стабільному стані.

Під час виконання наступного етапу роботи встановлено, що стабільні амбулаторні хворі на ХОЗЛ – це досить різноманітна за низкою антропометричних, клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних характеристик група пацієнтів. Розподіл таких хворих за групами ризику майбутніх загострень відповідно до редакції GOLD, 2011 р. та Наказу № 555 МОЗ України від 27 червня 2013 р. не був дзеркальним відбитком градації відповідно до ступеня обструкції дихальних шляхів. Результати вивчення розподілу пацієнтів з ХОЗЛ відповідно до нової класифікації наочно продемонстрували, що кожний другий ($(50,0 \pm 14,4) \%$ випадків) хворий відповідає групі С і кожний десятий ($(10,2 \pm 4,3) \%$) відноситься до групи D не за ступенем бронхообструкції, а за кількістю загострень протягом минулого року. Тому при подальшому обговорюванні вважається доцільним використання обох принципів класифікацій хворих.

Крім того, у роботі з'ясовано, що відношення хворих до груп А, В, С та D не завжди надає можливість точно прогнозувати ризик погіршення перебігу ХОЗЛ. При розподілі пацієнтів за наявністю або відсутністю загострень в анамнезі встановлено, що такі хворі відрізняються лише за кількістю осіб, що відносяться до «екстремальних» категорій – А та D, у той час як відмінності за кількістю пацієнтів, які належать до груп В і С не є недостовірними. Тому пошук інших, ніж анамнез загострень, додаткових предикторів майбутніх погіршень стану при ХОЗЛ аргументовано є вельми актуальним.

Оскільки ключовими точками другого етапу дослідження була наявність загострень і госпіталізацій внаслідок ХОЗЛ у стабільних амбулаторних пацієнтів, з метою визначення факторів ризику цих несприятливих подій, для подальшого аналізу всі хворі були розділені на дві основні групи. До I-ї були віднесені пацієнти, у яких за даними анамнезу протягом попередніх 12 місяців не було жодного загострення захворювання, до II-ї – хворі з принаймні одним загостренням у минулому році. Останні, у свою чергу, були розподілені на тих, у кого не відзначалося госпіталізацій внаслідок ХОЗЛ – підгрупа II А, та тих, у

кого протягом року існувала принаймні одна госпіталізація через загострення захворювання – підгрупа II В.

При визначенні предикторів можливих загострень у стабільних хворих на ХОЗЛ, доведено, що ані стать, ані вік, ані зріст та маса тіла не впливали на ймовірність погіршень перебігу захворювання, у тому числі й тих, що потребували госпіталізацій. У той же час вельми значущими серед антропометричних характеристик та показників нутритивного статусу для прогнозування ймовірності загострення ХОЗЛ виявилися зниження ІМТ, % МТ та ІМТВЖ. Встановлено, що для виявлення можливих прогностично значущих показників розвитку загострень, що потребують госпіталізації, також варто вивчати ІМТ та % МТ.

Узагальнюючи результати статистичного аналізу цього етапу дослідження можна стверджувати, що куріння тютюну, хоча, безумовно, сприяє розвитку ХОЗЛ, але на виникнення загострень захворювання, рівно як і на їх тяжкість, впливає незначуще.

Серед клінічних ознак у амбулаторних хворих на ХОЗЛ лише збільшення частоти дихання, а також не стільки факт наявності задишки, скільки саме кількості балів за шкалою mMRC, можуть бути розглянуті як можливий інформативний показник для прогнозування майбутніх загострень ХОЗЛ будь-якої тяжкості. Хоча у хворих на ХОЗЛ у період ремісії бальна оцінка задишки за шкалою mMRC навряд чи може бути інформативною при оцінці ризику потрапляння до стаціонару через загострення.

При ретельному вивченні анамнезу з'ясовано, що, сама по собі наявність будь-якого коморбідного стану не може бути розцінена як безумовний предиктор загострення ХОЗЛ. Факт наявності супутньої патології також не впливає на погіршення прогнозу і виникнення потреби в госпіталізації через загострення ХОЗЛ. Імовірно, що у прогнозуванні перебігу несприятливих подій при ХОЗЛ необхідно враховувати не стільки кількісний, скільки якісний склад коморбідних станів.

За результатами статистичного аналізу даних наявність серцево-судинної патології, а саме стабільної ІХС та ознак серцевої недостатності, були запропоновані для розглядання як значущих прогностичних факторів розвитку загострення ХОЗЛ. У той же час суттєвого зв'язку будь-якої патології органів травлення, сечо-статевої системи, опорно-рухового апарату, або ендокринних захворювань з виникненням загострення ХОЗЛ у стабільних амбулаторних пацієнтів встановлено не було. Також наявність патології будь-якої системи не може бути розглянутою як предиктор потреби у госпіталізації в разі загострення.

Окремо слід зазначити, що за даними статистичного аналізу показників психологічного статусу амбулаторних хворих на ХОЗЛ можна припустити, що наявність будь-якого з відхилень (депресії, СТ або ОТ) повинно розглядатися як імовірний фактор ризику загострення ХОЗЛ. При тому для обох характеристик тривожності доцільно також застосування кількісної градації ознаки. У той же час, ані поширення, ані ступінь виразності психологічних розладів не збільшує ризик госпіталізації через загострення ХОЗЛ.

При оцінюванні ознак втомлюваності ДМ в групах хворих з різним анамнезом загострень та госпіталізацій у минулому році не було встановлено суттєвих відмінностей за будь-яким з показників. У той же час, дуже насторожують низькі показники PI_{max} та PE_{max} у великій частці пацієнтів з ХОЗЛ, навіть із мінімальними ознаками захворювання. Чинниками розвитку втомлюваності ДМ у них, скоріше за все, слугувало надмірне навантаження на м'язовий апарат (унаслідок підвищеного опору дихальних шляхів і легеневої гіперінфляції), що мало компенсаторний характер, а також зниження скорочувальної здатності респіраторних м'язів, можливо, через нутритивно-метаболічні порушення. Тому визначення провідного компонента в патогенезі розвитку втомлюваності ДМ є суттєвим для вибору адекватної лікувальної програми в пацієнтів з ХОЗЛ, перш за все для запобігання прогресування ДН. Крім того, варто пам'ятати, що порушення в ДМ може дуже негативно, а іноді й критично, впливати на техніку інгаляцій і бути причиною недостатньої

ефективності інгаляційних кортикостероїдів і бронходилататоров. Отже, врахування стану ДМ при розробці тактики ведення хворого на ХОЗЛ є дуже важливим.

Серед показників ФЗД найбільш перспективними для використання в побудові прогностичної моделі перебігу ХОЗЛ були визначені $ОФВ_1$ та $ОФВ_6$. При чому зниження саме $ОФВ_6$ виявилось більш надійною ознакою, ніж змінення ФЖЄЛ. Використання решти параметрів як предикторів загострення не було достатньо інформативним.

Відповідно до результатів опрацювання отриманого матеріалу, зниження SpO_2 у період ремісії має застосовуватися як можливий предиктор загострень ХОЗЛ, але мало ймовірно, що цей показник є корисним як значущий прогностичний критерій виникнення потреби у госпіталізації при загостренні.

Це стосується і підвищення рівня СРБ в сироватці та підвищення кількості лейкоцитів у загальному аналізі крові.

Під час аналізу ліків, що застосовувалися хворими при включенні у дослідження, встановлено невідповідність якісного і кількісного складу терапії існуючим вітчизняним та міжнародним стандартам. Проте враховуючи наявність інших потенційних предикторів загострення, що були виявлені та описані в роботі, оцінити значущість такого фактору в прогнозуванні перебігу ХОЗЛ на цьому етапі дисертаційного дослідження не виявилось можливим. Вплив належної терапії на прогноз перебігу захворювання можна оцінити лише при проспективному спостереженні та при оцінці частоти загострень і госпіталізацій через загострення ХОЗЛ у динаміці.

При прогнозуванні не тільки виникнення, а й частоти несприятливих подій при ХОЗЛ, найважливішими серед антропометричних показників були визначені ІМТВЖ, % МТ та % ЖТ. Встановлено, що зниження ІМТВЖ, і особливо % МТ, призводить до збільшення кількості загострень ХОЗЛ, а низькі значення % МТ ще й підвищують частоту потрапляння до стаціонару. У той же час підвищення відсотка ЖТ також, скоріше за все, негативно впливатиме на кількість епізодів обох несприятливих подій у стабільних амбулаторних хворих

на ХОЗЛ. Проведений кореляційний аналіз дозволив припустити, що серед клініко-анамнестичних та функціональних характеристик хворих найбільш значущими в прогнозуванні частоти загострень ХОЗЛ, є стадія захворювання, рівень СТ або ОТ, виразність задишки за шкалою mMRC, значення показників ФЗД, особливо ОФВ₆, рівень СРБ та лейкоцитів у венозній крові у стабільну фазу захворювання. На частоту виникнення потреби у госпіталізації при загостренні ХОЗЛ, згідно з отриманими даними, окрім зазначених вище антропометричних показників, скоріше за все впливатиме рівень ОТ та СРБ у венозній крові.

За результатами другого етапу дослідження інформативні антропометричні, клініко-анамнестичні та лабораторно-інструментальні критерії ризику розвитку загострення. До *основних* були віднесені ті, ДК яких дорівнював, або перевищував 9, а саме: ІМТ < 18 кг/м²; ІМТВЖ < 16 кг/м². До переліку *додаткових* критеріїв збільшення шансів виникнення загострення були включені показники з ДК у проміжку від 2 до 8, такі як % МТ < 30 %; SpO₂ < 94 %; наявність стабільної ІХС в анамнезі; рівень ОТ або СТ > 27 балів; ОФВ₁ та/або ОФВ₆ < 60 % належних; рівень плазмового СРБ > 5 мг/л.

Таким чином, не тільки оцінка показників ФЗД, а й врахування низки антропометричних характеристик, супутньої патології та ступеня ДН й СЗР є суто важливим у визначенні шансів розвитку загострення ХОЗЛ у стабільну фазу захворювання.

При прогнозуванні виникнення потреби у госпіталізації в разі загострення в амбулаторних хворих на ХОЗЛ одночасна наявність ІМТ < 25 кг/м² та % МТ < 26 % є діагностично значущою ознакою (ДК кожної з ознак дорівнює 7). Але пошук додаткових критеріїв, що збільшують ризик госпіталізації при загостренні ХОЗЛ, є дуже актуальним.

На третьому етапі виконання дисертаційної роботи для вирішення низки задач дослідження проведена оцінка маркерів ураження респіраторної системи з метою визначення їх впливу на прогноз перебігу захворювання в стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ.

Дослідження підтвердило, що навіть у стабільних хворих, сироваткова концентрація ААТ, хоча й знаходиться в більшості випадків у межах норми, але є достовірно ($p < 0,001$) меншою (189,5 [147,6-209,2] мг/дл) в порівнянні зі здоровими особами (275,0 [215,2-310,0] мг/дл). При тому майже в третини пацієнтів рівень ААТ або дорівнює, або є нижчим, ніж 150 мг/дл (значення, що вважається нижньою межею норми [39]).

Під час виконання даного розділу дисертаційної роботи доведено, що при ХОЗЛ сироватковий ААТ є достатньо специфічним та незалежним маркером ураження бронхо-легеневого апарату: основні антропометричні характеристики (стать, зріст, загальна маса, ІМТ, вік), не впливають суттєво на його рівень ані у хворих на ХОЗЛ, ані у здорових осіб. За нашими даними цей показник також не залежав від віку початку та тривалості захворювання. Виразність задишки теж ніякою мірою не була пов'язана з рівнем ААТ.

В той же час, за результатами кореляційного аналізу встановлено, що у хворих на ХОЗЛ, на відміну від здорових осіб, при збільшенні стажу куріння рівень сироваткового ААТ достовірно негативно помірно знижується ($R = -0,44$, $p = 0,003$). Це підтверджує гіпотезу про те, що куріння призводить до виникнення ХОЗЛ лише в певній категорії індивідів.

Також дані, що отримані у роботі, наочно продемонстрували значущий достовірний негативний зв'язок між концентрацією ААТ у сироватці крові та ступенем виразності бронхіальної обструкції ($R = -0,42$, $p = 0,004$). З цього можна зробити висновок, що не тільки спадковий, а й набутий дефіцит ААТ прискорює темпи погіршення ФЗД.

Відповідно до результатів статистичної обробки отриманих даних, можна стверджувати, що зниження сироваткової концентрації ААТ в амбулаторних стабільних хворих на ХОЗЛ підвищує ризик виникнення загострення. Критичним є значення ААТ < 160 мг/дл (котре, між тим, знаходиться в межах норми), і така ознака може бути використана як додатковий критерій (ДК = 5) при обчисленні ризику розвитку загострення захворювання. Таким чином, вимірювання сироваткової концентрації ААТ у амбулаторних хворих на ХОЗЛ

є досить доцільним для прогнозування перебігу захворювання та призначення більш активної терапії пацієнтам з високою імовірністю погіршення стану через загострення. Подібний підхід дозволяє оптимізувати тактику ведення такого контингенту хворих: саме пацієнти з низьким рівнем ААТ потребують негайного припинення куріння, а також призначення максимальної базисної терапії для запобігання подальшого прогресування обструкції дихальних шляхів.

Дані, що отримані в цьому дослідженні також доводять, що, на відміну від ААТ, при стабільному перебігу ХОЗЛ рівень FeNO у цілому в популяції не відрізняється від здорових осіб, або хворих з патологією серцево-судинної системи. Однак курці з ХОЗЛ демонструють більш високі значення FeNO, ніж курці без ознак бронхообструкції ($p = 0,025$). Такий результат наводить на думку про необхідність використання різних референтних значень для активних прихильників тютюнокуріння та тих, хто не курить.

Навпаки, при загостренні ХОЗЛ FeNO достовірно перевищує як показники стабільних хворих, так і результати, що отримані у здорових індивідів (24,0 [17,0-40,0] ppb, 12,0 [8,0-18,0] ppb та 10,0 [6,0-13,0] ppb відповідно, $p < 0,001$). Тому можна зробити висновок, що використання цього показника для моніторингу перебігу ХОЗЛ з метою якомога раннього виявлення загострення та відповідно своєчасного посилення протизапальної терапії є дуже корисним.

Наявність серцево-судинної патології, що супроводжується ендотеліальною дисфункцією, ніякою мірою не впливає на рівень FeNO незалежно від статусу куріння. Тому цей показник може розглядатися як індикатор змін суто в дихальному апараті, при чому таких, що відбивають посилене запалення лише у курців та при загостренні ХОЗЛ.

Жодна з антропометричних ознак також не впливає на FeNO ані у здорових осіб, ані у хворих на ХОЗЛ. Нами також було встановлено, що характеристики ФЗД, вік початку та стаж захворювання на момент обстеження ніякою мірою не впливають на результати вимірювання FeNO. Можна

припустити, що цей показник відбиває ступінь запалення в дихальних шляхах незалежно від стану їх прохідності та давності ураження. Тому при ХОЗЛ даний маркер може бути використаний як додатковий параметр при фенотипуванні захворювання.

Згідно з отриманими результатами, показники FeNO також не відбивають ступеня виразності ДН, принаймні гіпоксичної, а також сили СЗР ані при стабільному стані, ані при загостренні ХОЗЛ.

Доведена наявність групи осіб з ХОЗЛ з високим рівнем еозинофілів у системному кровотоці підтверджує погляд про існування певної категорії хворих з так званим перехресним синдромом (ознаками як астми, так і ХОЗЛ). Дані кореляційного аналізу в цьому дослідженні дозволяють стверджувати про зв'язок між еозинофільною СЗР та рівнем FeNO у хворих на ХОЗЛ незалежно від фази захворювання. Тому вимірювання FeNO при цій патології може бути індикатором належності хворого до фенотипу «астма-ХОЗЛ».

Окремо необхідно виділити дані, що були отримані стосовно впливу на рівень FeNO тютюнокуріння. Нами встановлено, що лише в осіб без ураження бронхо-легеневого апарату активне вживання тютюнових виробів призводить до зниження рівню FeNO. При цьому в осіб без ознак обструкції на FeNO впливає наявність самого факту тютюнокуріння, а стаж цієї шкідливої звички значення не має.

У дисертаційній роботі зафіксовано, що на відміну від осіб без ознак бронхообструкції, і при стабільному перебігу ХОЗЛ, і при загостренні захворювання, при активному курінні зниження FeNO, на перший погляд, не виникає. Але, ймовірно, що такі зміни під впливом куріння нівелюються існуючим запаленням у дихальних шляхах. Тому варто враховувати, що в курців з ХОЗЛ навіть невисокі значення FeNO не включають наявності суттєвого запального процесу в респіраторній системі. Крім того, на тлі загострення ХОЗЛ, саме в курців (причому і активних, і колишніх) відбувається найзначніша елевація FeNO. Отже, на жаль, навіть припинення активного вживання тютюну не зменшує сили місцевої запальної відповіді у хворих на

ХОЗЛ під час загострення. Тому призначення протизапальних препаратів для цієї категорії пацієнтів якомога раніше вважається доцільним.

Згідно з отриманими даними, FeNO, на жаль, не продемонструвало інформативності в прогнозуванні ризику майбутніх загострень у загальній популяції хворих на ХОЗЛ. Однак у роботі наочно доведено, що в курців із стабільним перебігом ХОЗЛ підвищення рівня FeNO > 10 ppb може розглядатися як фактор ризику ймовірного погіршення стану. Тому застосування в курців з ХОЗЛ цього параметру як додаткового критерію (ДК =4) імовірності виникнення загострення є вельми доцільним.

За результатами наших спостережень можна стверджувати, що серед показників, що вивчалися, найбільш специфічним маркером хронічного ураження дихальних шляхів при ХОЗЛ є СБД плазми крові. Значення цього показнику були достовірно більшими при цьому захворюванні (613,2 [395,8-1164,8] нг/мл) у порівнянні зі здоровими особами (395,1 [232,0-546,8] нг/мл, $p = 0,001$) або хворими з ІХС (208,6 [176,3-236,8] нг/мл, $p < 0,001$).

Проте, рівень СБД не залежить від жодного з антропометричних показників (вік, стать, зріст, вага, ІМТ) або наявності будь-якої супутньої патології ані у здорових осіб, ані у хворих на ХОЗЛ. Необхідно зазначити, що у хворих на ХОЗЛ відбувається підвищення плазмового рівня СБД у порівнянні зі здоровими особами незалежно від статусу куріння. В той же час, при ХОЗЛ куріння, навіть після припинення вживання тютюну, призводить до стійкого підвищення концентрації СБД у плазмі крові незалежно від стажу цієї шкідливої звички. Дані відносно підвищення рівню СБД у здорових курців свідчать про те, що, незважаючи на відсутність клініко-функціональних ознак бронхообструкції, у таких індивідів виникають значущі ураження органів респіраторної системи, що потребують ретельної уваги з боку медичного персоналу.

При ХОЗЛ рівень СБД у плазмі крові ніякою мірою не пов'язаний з показниками, що характеризують ФЗД, а також ступінь гіпоксичної ДН, тому він потенційно може розглядатися як додаткова ознака при фенотипуванні

захворювання. Також концентрація СБД у плазмі крові стабільних хворих з ХОЗЛ не залежить ані від ступеня виразності, ані від типу СЗР.

Вивчення впливу концентрації СБД на частоту загострень та ймовірність госпіталізацій через погіршення стану при ХОЗЛ показало, що підвищення СБД > 700 нг/мл у плазмі крові стабільних пацієнтів є прогностично значущим маркером можливості загострення ХОЗЛ і може слугувати основним критерієм, ДК якого дорівнює дев'яти, при прогнозуванні перебігу захворювання.

Підвищення концентрації СБД > 800 нг/мл у плазмі крові хворих на ХОЗЛ у фазу ремісії у 12,5 разів збільшує імовірність потрапляння до стаціонару внаслідок загострення захворювання. Ця діагностична ознака може бути використана як додатковий критерій (ДК = 5) при розрахунку ризику госпіталізацій у стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ.

Таким чином, можна зробити висновок, що ХОЗЛ є комплексною патологією, що супроводжується значними локальними змінами у бронхолегеневому апараті. Під час оцінки стану органів дихання при цьому захворюванні необхідно враховувати не лише показники ФЗД та виразність ДН, а й значення плазмового ААТ, СБД, а також FeNO при виборі тактики ведення пацієнтів і визначенні ризиків майбутніх несприятливих подій.

На четвертому етапі виконання дисертаційної роботи за результатами оцінки медичного стану амбулаторних стабільних хворих на ХОЗЛ була розроблена комплексна інтегративна модель прогнозування перебігу захворювання де було враховано не тільки його місцеві, але й системні прояви, а також наявність супутньої патології.

Відповідно до запропонованій моделі для визначення ризику виникнення загострення ХОЗЛ необхідно застосовувати основні та додаткові критерії. До основних віднесені:

- ІМТ < 18 кг/м²;
- ІМТВЖ < 16 кг/м²;
- концентрація СБД > 700 нг/мл у плазмі венозної крові.

Як додаткові критерії варто віднести:

- % МТ < 30 %;
- наявність супутньої стабільної ІХС;
- рівень СТ та/або ОТ > 27 балів за шкалою Ch. D. Spilberger в інтерпретації Ю. Л. Ханіна;
- рівень ААТ < 160 мг/дл у сироватці венозної крові;
- SpO₂ < 94 %.

Доведено, що незалежно від віку, статі, маси тіла, стажу захворювання та статусу куріння, за наявності двох основних, або одного основного та одного додаткового, або трьох додаткових критеріїв, у стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ прогноз імовірності розвитку загострення є достовірним. При перевірці під час тривалого проспективного дослідження ефективності та надійності розробленої моделі, отримані такі результати.

Чутливість запропонованої моделі перевищує більш, ніж на 15 %, а специфічність – у півтори рази, відповідні характеристики визначення ризику загострення за класифікацією GOLD, 2011 р.

Точність як сукупний показник інформативності побудованої прогностичної моделі дорівнює 79,0 % і також є вищою за існуючий спосіб прогнозування перебігу ХОЗЛ приблизно на 20 %.

Окремої уваги потребують тяжкі загострення захворювання, що передбачають лікування в умовах стаціонару. У сучасних стандартах надання медичної допомоги хворим на ХОЗЛ, на жаль, не існує алгоритму прогнозування такої несприятливої події.

При побудові інтегративної моделі прогнозування у стабільних амбулаторних хворих імовірності потреби в госпіталізації при загостренні ХОЗЛ, використовувалися діагностичні ознаки з високою цінністю, що були виділені на попередніх етапах дослідження. До них належать значення ІМТ < 25 кг/м² та % МТ < 26 %, а також рівень СБД > 800 нг/мл у плазмі крові. Доведено, що прогноз госпіталізації через погіршення перебігу ХОЗЛ є

достовірним при наявності двох зазначених вище антропометричних характеристик, а додаткове підвищення СБД > 800 нг/мл зменшує імовірність помилки в такому прогнозі.

Запропонована в дисертаційній роботі модель визначення ризику госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ із застосуванням обраних діагностичних ознак продемонструвала чутливість у 57,1 %. Проте її специфічність була вельми високою та складала 96,77 %. Інтегративна загальна точність побудованої моделі набула 89,5 %.

Отже, отримані протягом року спостереження результати продемонстрували цінність обох моделей, що були розроблені, для прогнозування перебігу ХОЗЛ в амбулаторних стабільних хворих. Проте, для підвищення чутливості моделі прогнозування саме тяжких загострень захворювання, доцільним вважається пошук додаткових діагностичних ознак з високою інформативною цінністю.

Отже, відповідно до отриманих результатів, при первинному обстеженні хворих на ХОЗЛ, додатково до загальноклінічного обстеження та спірометрії, корисним вважається обов'язкове обчислювання ІМТ, визначення наявності супутньої ІХС та тривожності, а також вимірювання $SpO_2\%$. Такі обстеження є простими, не потребують багато часу, спеціальної кваліфікації та високоякісного обладнання. Вони можуть бути виконані навіть лікарем первинної ланки надання медичної допомоги. При відсутності інформативних змін у зазначених вище показниках, додатково варто оцінити % МТ та ІМТВЖ, а також призначити вимірювання СБД та ААТ у венозній крові. Використання такого діагностичного алгоритму дозволить більш точно прогнозувати перебіг ХОЗЛ та оптимізувати тактику ведення амбулаторних хворих.

Результати, що були отримані під час виконання дисертаційної роботи, дозволили запропонувати декілька шляхів оптимізації лікування хворих на ХОЗЛ. Так, на початкових етапах дослідження встановлена наявність вагової групи пацієнтів, в яких, незалежно від ступеня обмеження дихальних шляхів та ризику виникнення загострення, існують значні порушення у роботі

респіраторних м'язів. Це зумовило необхідність модифікування лікувальної програми в зазначеній категорії хворих з урахуванням розладів не тільки у повітроносних шляхах, а й в усьому респіраторному апараті в цілому. За результатами проспективного спостереження протягом року після призначення усім хворим на ХОЗЛ із суттєвими розладами ДМ ($PI_{max} \leq 6,00$ кПа) фіксованої комбінації будесоніду/формотеролу (Сімбікорт[®], «AstraZeneca», Швеція) у єдиному сухопорошковому інгаляторі (Турбухалер[®]), можна впевнено стверджувати, що зазначена терапія призводить до покращення як загального самопочуття пацієнтів, так і низки клініко-функціональних характеристик хворих. Встановлено, що під впливом обраної терапії відзначається достовірне зменшення задишки ($p = 0,046$), тенденція щодо покращення показників ФЗД, при чому ФШВ₂₅ як маркер бронхообструкції дрібних бронхів через 12 місяців збільшується статистично значуще ($p = 0,002$). Такій результат може бути пояснений зниженням під впливом тривалого регулярного прийому комбінації ІГКС/БАТД опору саме в дистальних відділах вентиляційного апарату у хворих на ХОЗЛ. Тривале використання Сімбікорта[®] достовірно зменшує виразність ознак втоми інспіраторних ($p = 0,001$), а особливо, експіраторних м'язів ($p < 0,001$), що, імовірно, пов'язане зі зменшенням залишкової ємності легень та зменшенням навантаження на респіраторний апарат. Під час дослідження продемонстровано, що під впливом регулярного прийому фіксованої комбінації будесоніду/формотеролу в сухопорошковому доставковому пристрої статистично значуще зменшуються ознаки гіпоксії ($p = 0,002$) та прояви СЗР ($p = 0,034$). Тому зрозуміло і очікувано, що всі ці зміни призводять до підвищення толерантності до фізичного навантаження та зменшення кількості загострень протягом року ($p = 0,027$) у цих хворих.

Таким чином призначення хворим із суттєвими ознаками втоми ДМ ($PI_{max} \leq 6,0$ кПа) фіксованої комбінації будесоніду/формотеролу (Сімбікорт[®], «AstraZeneca», Швеція) у єдиному сухопорошковому інгаляторі (Турбухалер[®])

вважається доцільним незалежно від ступеню обмеження повітряного потоку в дихальних шляхах.

Пошук біологічних маркерів, що дозволяють більш індивідуально підійти до призначення лікування хворим на ХОЗЛ під час стабільної фази захворювання з метою уникнення загострень та покращення функціонального стану пацієнтів залишається дуже актуальною проблемою [289]. У роботі була обґрунтована значущість підвищення СБД > 700 нг/мл у плазмі крові для прогнозування можливості загострення у стабільних хворих. Тому використання цього показника для персоналізації терапії пацієнтам з ХОЗЛ виглядає логічним та обґрунтованим кроком. Під час тривалого дванадцятимісячного проспективного дослідження було встановлено, що у стероїд-наївних хворих з рівнем плазмового СБД > 700 нг/мл, незалежно від ступеня обмеження повітряного потоку та існування ризику виникнення загострень, призначення комбінації сальметеролу/флютиказону пропіонату (Серетид™, «GlaxoSmithKline», Велика Британія) в дозі 50/500 мкг у єдиному сухопорошковому інгаляторі (Дискус™) по одному вдиху двічі на добу призводить до більш значного зменшення виразності гіпоксії ($p = 0,041$), суттєвого підвищення толерантності до фізичних навантажень ($p = 0,046$) та зменшення кількості загострень захворювання ($p = 0,034$). Такі дані є підставою для рекомендацій щодо використання підвищеного рівню СБД > 700 нг/мл у плазмі крові як додаткового показання для призначення комбінованої терапії БАТТ/ІГКС стабільним хворим на ХОЗЛ з метою покращення прогнозу перебігу захворювання.

Отже, підсумовуючи результати, що були отримані при виконанні дисертаційного дослідження, можна стверджувати, що в роботі були знайдені прогностично значущі інформативні предиктори виникнення загострення ХОЗЛ (у тому числі окремо – тяжкого) у стабільних амбулаторних хворих, а також встановлені показники, що підвищують ризик повторної госпіталізації при тяжкому загостренні ХОЗЛ, та впливають на тривалість перебування в

лікарні. На підставі цих даних були розроблені моделі прогнозування перебігу ХОЗЛ, що виявилися більш ефективними, ніж існуючі на сучасному етапі стратегії визначення ризиків майбутніх загострень. Також за результатами дослідження запропоновані додаткові критерії призначення комбінованої терапії БАТТ/ІГКС стабільним пацієнтам з ХОЗЛ. Все зазначене вище дозволило удосконалити лікувально-діагностичну тактику ведення хворих з цією патологією.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі розв'язана важлива проблема сучасної пульмонології – розроблена лікувально-діагностична тактика ведення хворих на ХОЗЛ шляхом побудови моделей прогнозування ризику виникнення загострень і госпіталізацій, а також оптимізації терапії з урахуванням локального ураження і системних проявів захворювання за допомогою анкетування, клініко-анамнестичних, антропометричних, інструментальних, лабораторних та математичних методів дослідження.

1. У пацієнтів з тяжким загостренням ХОЗЛ, що потребує лікування у стаціонарі, інформативними прогностично значущими факторами ризику повторної госпіталізації є зниження індексу маси тіла $< 19 \text{ кг/м}^2$, наявність цукрового діабету, еозинофілії у периферійній крові, рівень сироваткового С-реактивного білка $> 13 \text{ мг/л}$, загального білка в сироватці крові $> 80 \text{ г/л}$ (діагностичні коефіцієнти ≥ 7 – основні критерії); активне куріння, існування будь-якої супутньої патології, частота дихальних рухів > 20 за хвилину, наявність задишки, участь додаткової мускулатури в акті дихання, зниження $\text{ОФВ}_1 < 45\%$ належних, $\text{ФЖЄЛ} < 80\%$ належних, $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ} < 45\%$ належних (діагностичні коефіцієнти від 2 до 6 – додаткові критерії). За наявності двох основних або одного основного та трьох додаткових критеріїв ризик повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ є достовірним.

2. Строки перебування в лікарні внаслідок тяжкого загострення ХОЗЛ залежать від показників функції зовнішнього дихання, нутритивного статусу та анамнезу попередніх загострень: тривалість госпіталізації подовжується пропорційно до зниження ОФВ_1 ($R = -0,51$, $p < 0,001$), ФЖЄЛ ($R = -0,42$, $p < 0,001$), $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ}$ ($R = -0,35$, $p < 0,001$), загальної ваги ($R = -0,20$, $p = 0,028$) та індексу маси тіла ($R = -0,25$, $p = 0,005$), а також до збільшення кількості госпіталізацій з такого ж приводу протягом минулих трьох років ($R = 0,39$, $p < 0,001$). Вік, кількість супутніх захворювань, присутність будь-яких специфічних клінічних симптомів чи змін у показниках загального та

біохімічного аналізу крові не впливають на тривалість госпіталізацій при загостренні ХОЗЛ.

3. Інформативними при оцінці ризику виникнення загострення у стабільних хворих на ХОЗЛ є зміни в антропометричних характеристиках (індекс маси тіла $< 18 \text{ кг/м}^2$, індекс маси тканини, що є вільною від жиру $< 16 \text{ кг/м}^2$, відсоток маси м'язової тканини $< 30 \%$ (діагностичний коефіцієнт показників ≥ 7)); $\text{SpO}_2 < 94 \%$; наявність супутньої стабільної ІХС; рівень особистої або ситуативної тривожності > 27 балів; ОФВ_1 та/або $\text{ОФВ}_6 < 60 \%$ належних; рівень плазмового С-реактивного білка $> 5 \text{ мг/л}$ (діагностичний коефіцієнт у проміжку від 2 до 6). Одночасна наявність індексу маси тіла $< 25 \text{ кг/м}^2$ та відсотку маси м'язової тканини $< 26 \%$ у амбулаторних хворих на ХОЗЛ є прогностично інформативною ознакою під час встановлення ймовірності потреби у госпіталізації при загостренні захворювання (діагностичний коефіцієнт кожного з показників 7).

4. У стабільних хворих на ХОЗЛ сироваткова концентрація α -1-антитрипсину, хоча й знаходиться у 2/3 випадків у межах норми, але є достовірно меншою (189,5 [147,6-209,2] мг/дл) порівняно зі здоровими особами (275,0 [215,2-310,0] мг/дл). Цей показник є незалежним маркером ураження легень, на який не впливають антропометричні характеристики, а також тривалість захворювання та вік його початку. У хворих на ХОЗЛ рівень сироваткового α -1-антитрипсину помірно знижується при збільшенні стажу куріння ($R = -0,44$, $p = 0,003$) та при зростанні ступеня виразності бронхіальної обструкції ($R = -0,42$, $p = 0,004$). Зниження сироваткової концентрації α -1-антитрипсину $< 160 \text{ мг/дл}$ в амбулаторних стабільних хворих на ХОЗЛ доцільно використовувати як додатковий (діагностичний коефіцієнт 5) критерій при обчисленні ризику розвитку загострення захворювання.

5. У стабільних хворих на ХОЗЛ FeNO не відрізняється від здорових осіб або пацієнтів з патологією серцево-судинної системи та не залежить від антропометричних ознак, ступеня бронхообструкції, віку початку й стажу захворювання, а також наявності серцево-судинної патології. У той же час

курці з ХОЗЛ демонструють більш високі значення показника, ніж курці без ознак бронхообструкції ($p = 0,025$). Існує достовірний позитивний зв'язок між еозинофільним запаленням та рівнем FeNO у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу ($R = 0,62$) та під час загострення ($R = 0,59$). При загостренні ХОЗЛ FeNO достовірно перевищує показники стабільних хворих і здорових індивідів ($p < 0,001$), тому може використовуватися для підвищення якості моніторингу перебігу захворювання. Вимірювання FeNO в загальній популяції стабільних хворих на ХОЗЛ не є інформативним у прогнозуванні ризику майбутніх загострень, але в курців підвищення рівня FeNO > 10 ppb може розглядатися як додатковий фактор ризику виникнення загострення (діагностичний коефіцієнт 4).

6. Вміст сурфактантного білка Д у плазмі крові при ХОЗЛ дорівнює 613,2 [395,8-1164,8] нг/мл та є достовірно вищим у порівнянні зі здоровими особами (395,1 [232,0-546,8] нг/мл) або хворими з ІХС (208,6 [176,3-236,8] нг/мл). Рівень сурфактантного білка Д при ХОЗЛ не залежить від жодного з антропометричних показників, наявності будь-якої супутньої патології, ступеня бронхообструкції та гіпоксичної дихальної недостатності, а також від виразності та типу системного запалення, тобто є суто легеневоспецифічним. Куріння, навіть після припинення вживання тютюну, призводить до стійкого підвищення концентрації сурфактантного білка Д у плазмі крові незалежно від стажу цієї шкідливої звички. Підвищення сурфактантного білка Д > 700 нг/мл у плазмі крові є прогностично значущим маркером ризику загострення в стабільних хворих на ХОЗЛ (діагностичний коефіцієнт 9). Підвищення концентрації сурфактантного білка Д > 800 нг/мл у плазмі крові хворих на ХОЗЛ у фазу ремісії у 12,5 разів збільшує імовірність потрапляння до стаціонару внаслідок загострення захворювання (діагностичний коефіцієнт 5).

7. Для прогнозування перебігу ХОЗЛ як основні критерії варто використовувати показники, чий діагностичний коефіцієнт ≥ 9 ; як додаткові – показники з діагностичним коефіцієнтом від 4 до 8. Відповідно до побудованої

моделі прогнозування перебігу ХОЗЛ, у стабільних амбулаторних хворих за наявності двох основних, або одного основного та одного додаткового, або трьох додаткових критеріїв, прогноз ризику розвитку загострення є достовірним. Чутливість запропонованої моделі перевищує більше, ніж на 15 %, а специфічність – у півтора рази відповідні характеристики визначення ризику загострення за класифікацією GOLD, 2011 р.. Точність побудованої прогностичної моделі дорівнює 79,0 % і також є вищою за існуючий спосіб прогнозування перебігу ХОЗЛ майже на 20 %. Запропонована в роботі модель визначення ризику госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ із застосуванням обраних діагностичних ознак продемонструвала чутливість у 57,1 %. Проте її специфічність складала 96,8 %. Інтегративна загальна точність побудованої моделі становить 89,5 %.

8. Призначення хворим на ХОЗЛ з суттєвими розладами дихальних м'язів фіксованої комбінації будесоніду/формотеролу фумарату в єдиному сухопорошковому інгаляторі через 12 місяців призводить до покращення ФШВ₂₅ ($p = 0,002$), підвищення толерантності до фізичного навантаження ($p = 0,012$), зменшення задишки ($p = 0,046$), виразності ознак втоми інспіраторних ($p = 0,001$) та експіраторних м'язів ($p < 0,001$), гіпоксії ($p = 0,002$), рівня С-реактивного білка ($p = 0,034$) та кількості загострень ($p = 0,027$) протягом року.

9. У стероїд-наївних хворих з рівнем плазмового сурфактантного білка $D > 700$ нг/мл, незалежно від ступеня обмеження повітряного потоку та існування ризику виникнення загострень, призначення сальметеролу/флютиказону пропіонату в єдиному сухопорошковому інгаляторі призводить до значного зменшення виразності гіпоксії ($p = 0,041$), суттєвого підвищення толерантності до фізичних навантажень ($p = 0,046$) та зменшення кількості загострень захворювання ($p = 0,034$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієнтів з тяжким загостренням ХОЗЛ, що потребують лікування в умовах стаціонару, необхідно оцінити наявність під час загострення основних (зниження індексу маси тіла $< 19 \text{ кг/м}^2$, наявність цукрового діабету, еозинофілії у периферійній крові, рівень сироваткового С-реактивного білка $> 13 \text{ мг/л}$, загального білка в сироватці крові $> 80 \text{ г/л}$) та додаткових (активне куріння, існування будь-якої супутньої патології, частота дихальних рухів > 20 за хвилину, наявність задишки, участь додаткової мускулатури в акті дихання, зниження $\text{ОФВ}_1 < 45 \%$ належних, $\text{ФЖЄЛ} < 80 \%$ належних, $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ} < 45 \%$ належних) критеріїв ризику повторної госпіталізації. При наявності двох основних або одного основного та трьох додаткових критеріїв імовірність повторної госпіталізації унаслідок загострення ХОЗЛ є прогностично достовірною.

2. При первинному обстеженні стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ, додатково до спірометрії вважається доцільним обов'язкове визначення індексу маси тіла, наявності супутньої ІХС та тривожності, а також вимірювання $\text{SpO}_2\%$. Такі обстеження є простими, не потребують багато часу, спеціальної кваліфікації та високовартісного обладнання і можуть бути виконані навіть лікарем первинної ланки надання медичної допомоги. За умов відсутності інформативних змін у зазначених вище показниках, додатково варто оцінити відсоток маси м'язової тканини та індекс маси тканини, що є вільною від жиру, а також призначити вимірювання сурфактантного білка Д та α -1-антитрипсину у венозній крові. Використання такого діагностичного алгоритму дозволить більш точно прогнозувати перебіг ХОЗЛ та оптимізувати тактику ведення таких хворих.

3. Оскільки у хворих на ХОЗЛ рівень сироваткового α -1-антитрипсину достовірно знижується при збільшенні стажу куріння та позитивно корелює з показниками функції зовнішнього дихання, рекомендоване вимірювання цього показника в амбулаторних пацієнтів для раннього активного вживання

антисмокінгових заходів, а також призначення потрійної базисної терапії з метою запобігання подальшого прогресування обструкції дихальних шляхів.

4. Хворим на ХОЗЛ при збільшенні виразності симптомів рекомендоване вимірювання FeNO. Перевищення референтних значень необхідно розцінювати як специфічний маркер загострення захворювання для якомога швидшого початку його терапії.

5. Перевищення референтних значень FeNO у стабільних хворих на ХОЗЛ є інформативним індикатором еозинофільного типу запальної реакції та може використовуватися для виявлення перехресного синдрому «астма-ХОЗЛ».

6. Стабільним амбулаторним хворим на ХОЗЛ із суттєвими ознаками втоми дихальної мускулатури доцільне довготривале призначення фіксованої комбінації будесоніду/формотеролу фумарату в єдиному сухопорошковому інгаляторі.

7. Стероїд-наївним хворим на ХОЗЛ із рівнем сурфактантного білка Д > 700 нг/мл у плазмі крові доцільне довготривале призначення фіксованої комбінації сальметеролу/флютиказону пропіонату у єдиному сухопорошковому інгаляторі з метою зменшення ризиків виникнення загострень захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдеев, С. Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации [Текст] / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5–12.
2. Аверьянов, А. В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А. В. Аверьянов // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 4. – С. 3–8.
3. Актуальные проблемы лечения больных ХОЗЛ [Текст] / Ю. И. Фещенко, [и др.] // Здоров'я України. — 2011. — № 2 (14). — С. 10–11.
4. Вальд, А. Последовательный анализ [Текст] / А. Вальд. – М. : Физматлит, 1960. – 328 с.
5. Габдреева, Г. Ш. Практикум по психологии состояний : Учебное пособие [Текст] / Г. Ш. Габдреева, А. О. Прохоров ; Под ред. проф. А. О. Прохорова. – СПб : Речь, 2004. – 480 с.
6. Гублер, Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях [Текст] / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. – Л. : Медицина, 1973. – 144 с.
7. Дзюблик, А. Я. Новые возможности в терапии больных ХОЗЛ [Текст] / А. Я. Дзюблик // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 2. – С. 24–25.
8. Дзюблик, А. Я. Обострение ХОЗЛ: современные принципы лечения [Текст] / А. Я. Дзюблик // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 2. – С. 8–9.
9. Доклад о здравоохранении в мире 2000 г. : Системы здравоохранения: улучшение деятельности [Текст] / Всемирная организация здравоохранения. – Женева : Всемирная организация здравоохранения, 2000. – 258 с.
10. Інструментальні методи дослідження функції зовнішнього дихання при захворюваннях бронхо-легеневої системи [Текст] : методичні рекомендації / Ю. М. Мостовий, Т. В. Константинович-Чічерельо,

О. М. Колошко, Л. В. Распутіна. – Вінниця, 2000. – 36 с.

11. Кароли, Н. А. Смертность при хронической обструктивной болезни легких: роль коморбидности [Текст] / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Клини. Мед. – 2008. – № 3. – С. 18–20.
12. Конопкіна, Л. І. Діагностична значущість деяких маркерів системного запалення при Інфекційному загостренні хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / Л. І. Конопкіна // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 3. – С. 31–34.
13. Коноплева, Л. Ф. Бронхо-обструктивний синдром – не только пульмонологическая проблема [Текст] / Л. Ф. Коноплева // Therapia. – 2014. – № 1 (87). – С. 14–16.
14. Крахмалова, О. О. Системне запалення як фактор розвитку позалегенових ускладнень ХОЗЛ [Текст] / О. О. Крахмалова, Л. С. Воєйкова, І. В. Талалай // Укр. Терапевт. журн. – № 2. – 2011. – С. 79–83.
15. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
16. Линник, М. І. Порівняльні дані про поширення хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного профілю в Україні за 2008–2010 рр.. [Текст] / М. І. Линник, [та ін.]. – Київ, 2011. – 34 с.
17. Лямина, С. В. Современный подход к анализу иммунного ответа при заболеваниях легких: сурфактантный белок D и его роль [Текст] / С. В. Лямина, Т. Ю. Веденикин, И. Ю. Малышев / Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 4. – С. 32.
18. Малкина-Пых, И. Г. Экстремальные ситуации : Справочник практического психолога [Текст] / И. Г. Малкина-Пых. — М. : Эксмо, 2005. – 960 с.

19. Моногарова, Н. Е. Недостаточность альфа-1-антитрипсина [Текст] / Н. Е. Моногарова, Т. В. Мороз, А. А. Минаев // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 304. – С. 12–73.
20. Мостовой, Ю. М. ХОЗЛ. Системные эффекты и их профилактика / Ю. М. Мостовой, А. В. Демчук // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 2. – С. 22–23.
21. Островський, М. М. До питання поліморбідності та коморбідності у хворих на ХОЗЛ [Текст] / М. М. Островський, П. Р. Герич // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 4. – С. 19–24.
22. Особливості морфо-функціональних змін легень у хворих на ХОЗЛ тяжкого і вкрай тяжкого перебігу за даними багатозрізової комп'ютерної томографії в залежності від строків і об'єму лікування [Текст] / А. І. Ячник, Н. М. Мусієнко, В. А. Ячник, Г. С. Демчук // Укр. пульмон. журн. – 2012. – № 1. – С. 17–22.
23. Перцева, Т. А. Мышечная дисфункция при ХОБЛ: переоценка проблемы, новые возможности терапии [Текст] / Т. А. Перцева // Медична газета Здоров'я України – 2008. – № 3/1. – С. 17.
24. Перцева, Т. А. Оценка состояния мукоцилиарного клиренса у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием лёгких [Текст] / Т. А. Перцева, Е. А. Лихолат, Е. В. Гуржий // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 3. – С. 16–18.
25. Перцева, Т. А. Оценка функционального состояния дыхательной мускулатуры у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в формировании индивидуальных программ реабилитации [Текст] / Т. А. Перцева, Л. И. Конопкина, Е. В. Богуславская // Укр. пульмонол. журн. – 2004. – № 3. – С. 31–32.
26. Перцева, Т. О. Роль системних запальних процесів у патогенезі хронічного Обструктивного захворювання легень [Текст] / Т. О. Перцева, Н. А. Саніна // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 4. – С. 48–50.

27. Перцева, Т. О. Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 1. – С. 22–26.
28. Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легенів Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. [Текст] / Міністерство охорони здоров'я України. – Офіц. вид. – Київ, 2003. – 100 с.
29. Про затвердження інструкцій щодо надання фтизіопульмонологічної допомоги хворим : Наказ МОЗ України № 311 від 30.12.1999 р. [Текст] / Міністерство охорони здоров'я України. – Офіц. вид. – Київ, 1999.
30. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія" : Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. [Текст] / Міністерство охорони здоров'я України. – Офіц. вид. – Київ, 2007. – 146 с.
31. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія» : Наказ МОЗ України № 676 від 12.10.2006 [Текст] / Міністерство охорони здоров'я України. – Офіц. вид. – Київ, 2006. – 22 с.
32. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» : Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 [Текст] / Міністерство охорони здоров'я України. – Офіц. вид. – Київ, 2005. – 46 с.
33. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія» : Наказ МОЗ України № 356 від 22.05.2009 [Текст] / Міністерство охорони здоров'я України. – Офіц. вид. – Київ, 2009. – 59 с.
34. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія» : Наказ МОЗ України № 593 від 12.12.2004

- [Текст] / Міністерство охорони здоров'я України. – Офіц. вид. – Київ, 2004. – 164 с.
35. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» : Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 [Текст] / Міністерство охорони здоров'я України. – Офіц. вид. – Київ, 2006. – 51 с.
36. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень : Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 [Текст] / Міністерство охорони здоров'я України. – Офіц. вид. – Київ, 2007. – 3 с.
37. Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги» : Наказ МОЗ України № 816 від 23.11.2011 [Текст] / Міністерство охорони здоров'я України. – Офіц. вид. – Київ, 2011. – 41 с.
38. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. [Текст] / О. Ю. Реброва. – М. : Медиасфера, 2002. – 312 с.
39. Рекомендации по диагностике и ведению больных с дефицитом α 1-антитрипсина Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии [Текст] / Р. Видаль, [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 14–28.
40. Респираторная медицина : Руководство в 2-х томах [Текст] / Под ред. А. Г. Чучалина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1. – 800 с.
41. Распутіна, Л. В. Коморбідність неспецифічних захворювань органів дихання та серцево-судинної системи в практиці лікаря [Текст] / Л. В. Распутіна // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 4. – С. 25–27.
42. Статистические методы анализа в клинической практике [Текст] / П. О. Румянцев, В. А. Саенко, У. В. Румянцева, С. Ю. Чекин // Проблемы эндокринологии. – 2009. – № 6. – С. 48–56.

43. Тодоріко, Л. Д. Дискусійні питання щодо механізмів розвитку поліморбідності при хронічних обструктивних захворюваннях легенів у осіб літнього та старечого віку [Текст] / Л. Д. Тодоріко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2013. – № 5 (64). – С. 41–45.
44. Фещенко Ю. И. Новые подходы в лечении и диагностике хронического обструктивного бронхита [Текст] / Ю. И. Фещенко / Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 1. – С. 5–11.
45. Фещенко, Ю. И. Глобальная стратегия диагностики, лечения, профилактики ХОЗЛ: что нового в 2013 году? [Текст] / Ю. И. Фещенко // Здоров'я України. — 2013. — № 17 (318). — С. 45–46.
46. Фещенко, Ю. И. ХОЗЛ в Украине: проблемы и пути решения [Электронный ресурс] / Ю. И. Фещенко // Здоров'я України. – 27.03.2015. – Режим доступа: <http://health-ua.com/article/3876.html>
47. Фещенко, Ю. И. Хроническое обструктивное заболевание легких – актуальная медико-социальная проблема [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 2. – С. 6–7.
48. Фещенко, Ю. И. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 1. – С. 6.
49. Фещенко, Ю. И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 2. – С. 6–8.
50. Функциональные ответы альвеолярных макрофагов, сурфактантный белок D и заболевания легких [Текст] / И. Ю. Малышев, С. В. Лямина, Ш. Л. Шимшелашвили, Е. Н. Вассерман // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 101–107.
51. Ханин, Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера [Текст] / Ю. Л. Ханин. – Л. : ЛНИИФК, 1976. – 157 с.
52. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез,

- класифікація, діагностика, терапія (проект національної угоди [Текст] / Ю. І. Фещенко, [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2013. – № 3 (додаток). – С. 3–12.
53. Цирельников, Н. И. Теория и практика оздоровительного дыхания [Текст] / Н. П. Цирельников. – Новосибирск : Наука, 2011. – 146 с.
54. Эффективность и безопасность доксофиллина в лечении больных ХОЗЛ [Текст] / Ю. И. Фещенко, [и др.] // Газета «Новости медицины и фармации». – 2009. – № 5-6. – С. 272–273.
55. Ямкина, Н. С. Некоторые факторы толерантности "злостных курильщиков" к развитию хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Н. С. Ямкина. – Томск : ГОУВПО «Сибир. гос. мед. ун-т», 2009. – 158 с.
56. Ячник, А. И. Донатор оксида азота в терапии больных ХОЗЛ [Текст] / А. И. Ячник // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 2. – С. 33–34.
57. Ячник, А. І. Хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічна хвороба серця: паралелі і перехрестя коморбідності [Текст] / А. І. Ячник, А. С. Свінціцький, С. В. Шупер // Укр. пульмонол. журн. – 2014. – № 3. – С. 38–42.
58. Яшина, Л. А. Базисная терапия больных ХОЗЛ [Текст] / Л. А. Яшина // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 2. – С. 9–10.
59. Яшина, Л. А. Сочетание БА и ХОЗЛ, современные вызовы и перспективы [Текст] / Л. А. Яшина, М. А. Полянская, К. В. Назаренко // Укр. пульмонол. журн. – 2015. – № 2. – С. 8–9.
60. Яшина, Л. О. Хронічний обструктивний бронхіт: сучасні технології лікування [Текст] / Л. О. Яшина // Мистецтво лікування. — 2003. — № 4. — С. 14–20.
61. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / R. Casaburi, [et al.] // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 19. – P. 217–224.

62. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD [Text] / K. C. Ong, [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 3810–3816.
63. A predictive model of hospitalisation and death from chronic obstructive pulmonary disease [Text] / S. Schembri, [et al.] // *Respir. Med.* – 2009. – Vol. 103. – P. 1461–1467.
64. A study of correlation between body mass index and GOLD staging of chronic obstructive pulmonary disease patients [Text] / Mitra Mrinmoy, [et al.] // *J. Assoc. Chest Physicians* – 2013. – Vol. 1 (2). – P. 58–61.
65. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils) asthma in children and adults [Text] / H. L. Petsky, [et al.] // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67. – P. 199–208.
66. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide [Text] / S. A. Kharitonov, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 152 – P. 609–612.
67. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome [Text] / N. A. Dewan, [et al.] // *Chest.* – 2000. – Vol. 117 (3). – P. 662–671.
68. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers [Text] / M. Bafadhel, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 184. – P. 662–671.
69. Admissions to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: effect of age related factors and service organization [Text] / Connolly M. J., [et al.] // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 843–848.
70. Agusti, A. COPD as a systemic disease [Text] / A. Agusti, J. B. Soriano // *COPD.* – 2008. – Vol. 5. – P. 133–138.
71. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD [Text] / G. C. Donaldson, [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 1995–2004.

72. Airway inflammation and remodeling in asthma. Lessons from interleukin 11 and interleukin 13 transgenic mice [Text] / Z. Zhu, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. S67–S70.
73. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis [Text] / E. Gamble, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 30. – P. 467–471.
74. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline [Text] / P. Marciniuk, [et al.] // *Can. Respir. J.* – 2012. – Vol. 19 (2). – P. 109–116.
75. Alpha-1 antitrypsin is elevated in exhaled breath condensate and serum in exacerbated COPD patients [Text] / A. R. Koczulla, [et al.] // *Respir. Med.* – 2012. – Vol. 106. – P. 120–126.
76. Altered surfactant homeostasis and alveolar type II cell morphology in mice lacking surfactant protein D [Text] / C. F. Botas, [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – Vol. 95. – P. 11869–11874.
77. Alveolar macrophage-mediated elastolysis: roles of matrix metalloproteinases, cysteine, and serine proteases [Text] / R. E. Russell, [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – P. L867–L873.
78. Alveolar surfactant protein D content modulates bleomycin-induced lung injury [Text] / J. Casey, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172 (7). – P. 869–877.
79. American Thoracic society and European Respiratory Society Statement. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / *Amer. J. Respir. and Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 159. – P. 1–40.
80. American Thoracic Society Committee on Diagnostic Standards. Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema [Text] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1962. – Vol. 85. – P. 762.
81. American Thoracic Society Workshop. ATS workshop proceedings: Exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath

- condensate: Executive summary [Text] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – P. 811–813.
82. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 152. – P. S77–S121.
83. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency [Text] / *American J. of respiratory and critical care medicine.* – 2003. – Vol. 168. – P. 818–900.
84. An increase of soluble Fas, an inhibitor of apoptosis, associated with progression of COPD [Text] / N. Yasuda, [et al.] // *Respir. Med.* – 1998. – Vol. 92. – P. 993–999.
85. An Inventory for Measuring Depression [Text] / A. T. Beck, [et al.] // *Archives of General Psychiatry.* – 1961. – Vol. 4. – P. 53–63.
86. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD [Text] / Bartolome R. Celli, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 45. – P. 879–905.
87. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications [Text] / R. A. Dweik, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 184. – P. 602–615.
88. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease [Text] / Anne E. Holland, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44. – P. 1428–1446.
89. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease [Text] / S. Singh, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44. – P. 1447–1478.
90. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status [Text] / T. Oga, [et al.] //

- Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167 (4). – P. 544–549.
91. Anorexia in chronic obstructive pulmonary disease - association to cachexia and hormonal derangement [Text] / F. Koehler, [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 119. – P. 83–89.
 92. Ansarin, K. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease: relationship to pulmonary function [Text] / K. Ansarin, J. M. Chatkin, I. M. Ferreira // Eur. Respir. J. – 2001. – Vol. 17. – P. 934–938.
 93. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / N. R. Anthonisen [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1987. – Vol. 106. – P. 196–204.
 94. Anzueto, A. Impact of exacerbations on COPD [Text] / A. Anzueto // European Respiratory Review – 2010. – Vol. 19. – P. 113–118.
 95. Are exhaled nitric oxide measurements using the portable NIOX MINO repeatable? [Text] / Anna Selby, [et al.] // Respir. Res. – 2010. – Vol. 11. – P. 43.
 96. Are GOLD ABCD groups better associated with health status and costs than GOLD 1234 grades? A cross-sectional study [Text] / M. R. S. Boland, [et al.] // Prim. Care. Respir. J. – 2014. – Vol. 23 (1). – P. 30–37.
 97. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD, operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee [Text] / L. P. McGarvey, [et al.] // Thorax. – 2007. – Vol. 62. – P. 411–415.
 98. Assessing the iron status of populations: report of a joint World Health Organization/Centres for Disease Control and Prevention technical consultation on the assessment of iron status at the population level [Electronic Resource] / WHO/CDC. – Geneva : World Health Organization, 2007. – Access at: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107.pdf
 99. Assessment of the economic burden of COPD in the US: a review and

- synthesis of the literature [Text] / T. S. Foster, [et al.] // COPD. – 2006. – Vol. 3. – P. 211–218.
100. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease [Text] / Jinhee Kim [et al.] // B. M. C. Pulm. Med. – 2013. – Vol. 13 (51). – P. 1—10.
 101. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis [Text] / W. Q. Gan, S. F. Man, A. Senthilselvan, D. D. Sin // Thorax. – 2004. – Vol. 59. – P. 574–580.
 102. Asthma attacks with eosinophilia predict mortality from chronic obstructive pulmonary disease in a general population sample [Text] / J. J. Hospers, [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 160. – P. 1869–1874.
 103. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [Text] / Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166 – P. 111–117.
 104. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide [Text] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 171. – P. 912–930.
 105. ATS/ERS Statement on Rerspiratory Muscle Testing [Text] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166. – P. 518–624.
 106. Au, L. H. Severity of airflow limitation, co-morbidities and management of chronic obstructive pulmonary disease patients acutely admitted to hospital [Text] / L. H. Au, H. S. Chan // Hong Kong Med. J. – 2013. – Vol. 19. – P. 498–503.
 107. Badham, C. An essay on bronchitis: with a supplement containing remarks on simple pulmonary abscess 2nd ed. [Text] / C. Badham. –London : J. Callow, 1814.
 108. Bahadori, K. Risk factors of hospitalization and readmission of patients with

- COPD exacerbation: systematic review [Text] / Katayoon Bahadori, J. Mark FitzGerald // *Int. J. of COPD*. – 2007. – Vol. 2 (3). – P. 241–251.
109. Baillie, M. The morbid anatomy of some of the past important parts of the human body divided into 10 fasciculi [Text] / M. Baillie. – London : W. Blum. R. and Co., 1799.
110. Baker, C. L. Risk assessment of readmissions following an initial COPD-related hospitalization [Text] / Christine L. Baker, Kelly H. Zou, Jun Su // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2013. – Vol. 8. – P. 551–559.
111. Barnes, P. J. Macrophages as orchestrators of COPD [Text] / P. J. Barnes // *J. COPD*. – 2004. – Vol. 1. – P. 59–70.
112. Barnes, P. J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P. J. Barnes // *Pharm. Rev.* – 2004. – Vol. 56. – P. 515–548.
113. Barnes, P. J., Nitric oxide and lung disease [Text] / P. J. Barnes, M. G. Belvisi // *Thorax*. – 1993. – Vol. 48. – P. 1034–1043.
114. Barnes, P. J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD [Text] / P. J. Barnes, B. R. Celli // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 1165–1185.
115. Bickerman, H. A. Senile emphysema. [Text] / H. A. Bickerman // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1956. – Vol. 4. – P. 526–534.
116. Black, L. F. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex [Text] / L. F. Black, R. E. Hyatt // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1969. – Vol. 99. – P. 698–702.
117. Blanco, I. Antitrypsin Registry Committee Guidelines for the diagnosis and management of α 1-antitrypsin deficiency [Text] / I. Blanco , F. Casas, R. Jardi, M. Miravittles // *Bronconeumol.* – 2006. – Vol. 42 (12). – P. 645–659.
118. Blanco, I. Déficit de alfa-1-antitripsina en España (variantes deficientes PiS y PiZ): prevalencia estimada y número de sujetos deficientes calculados para cada fenotipo [Text] / I. Blanco, [et al.] // *Med. Clin. (Barc.)*. – 2004. – Vol. 123. – P. 761–765.

119. Blanco, I. E. Alpha-1-Antitrypsin and fibromyalgia: new data in favour of the inflammatory hypothesis of fibromyalgia [Text] / I. E. Blanco, [et. al.] // *Medical Hypotheses*. – 2005. - Vol. 64 (4). – P. 759–769.
120. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials [Text] / Steven Pascoe, [et al.] // *The Lancet Respir. Med.* – 2015. – Vol. 3 (6) – P. 435–442.
121. Blood eosinophilia and the number of exacerbations in COPD patients [Text] / D. Price, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44. – Abstr. 4416.
122. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial [Text] / M. Bafadhel [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186. – P. 48–55.
123. BODE-index vs HADO-score in chronic obstructive pulmonary disease: which one to use in general practice? [Text] / C. Esteban, [et al.] // *B. M. C. Med.* – 2010. – Vol. 8 – P 28.
124. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease [Text] / R. Shoup, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1997. – Vol. 10 – P. 1576–1580.
125. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. M. W. J. Schols, [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 82. – P. 53–59.
126. Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients [Text] / F. Slinde, [et al.] // *Respir. Med.* – 2005. – Vol. 99 (8). – P. 1004–1009.
127. Body composition interpretation [Text] / Ursula G. Kyle, [et al.] // *Nutrition*. – 2003. – Vol. 19 (7). – P. 597–604.
128. Body mass and fat-free mass indices in COPD: relation with variables

- expressing disease severity [Text] / E. Ischaki [et al.] // *Chest*. – 2007. – Vol. 132 (1) – P. 164–169.
129. Body mass index and chronic airflow limitation in a worldwide population-based study [Text] / L. E. Vanfleteren, [et al.] // *Chron. Respir. Dis.* – 2016. – Vol. 13 (2) – P. 90–101
130. Body mass index and mortality in China: a 15-year prospective study of 220 000 men [Text] / Z. Chen, [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 41 (2) – P. 472–481.
131. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / Mitja Lainscak, [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* –2011. – Vol. 2.2 – P. 81–86.
132. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample [Text] / J. Vestbo, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – P. 79–83.
133. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial [Text] / D. O. Wilson, R. M. Rogers, E. C. Wright, N. R. Anthonisen // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1989 – Vol. 139. – P. 1435–1438.
134. Bonet, T. Sepulchretum sive anatomia practica ex Cadaveribus Morbo denatis, proponens Histoia's Observations omnium pené humani corporis affectuum, ipsarcomoue Causas recorditas revelans [Text] / T. Bonet. – Geneva, 1679.
135. Brantly, M. Alpha-1-Antitrypsin: not just an antiprotease. Extending the half-life of a natural antiinflammatory molecule by conjugation with polyethylene glycol / M. Brantly // *Am. J. Respir Cell. Mol. Biol.* – 2002. –Vol. 27. – P. 652–654.
136. Brindicci, C. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD [Text] / C. Brindicci, K. Ito, O. Resta // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. –

P. 52–59.

137. Briscoe, W. A. The slow space in chronic obstructive pulmonary diseases [Text] / W. A. Briscoe, E. S. Nash // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* –1965. – Vol. 121. – P. 706–722.
138. Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs [Text] / P. M. Dupuy, [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 90. – P. 421–428.
139. Buist, A. S. Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. S. Buist // *Respir. Med.* – 2002. – Vol. 96 (Suppl. 3). – P. 11–16.
140. Burden of COPD [Electronic resource] / WHO / Access at: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>
141. Burge, S. COPD exacerbations: definitions and classifications S. Burge, J. A. Wedzicha // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 41 – P. 46s-53s.
142. By binding SIRP-alpha or calreticulin/CD91, lung collectins act as dual function surveillance molecules to suppress or enhance inflammation [Text] / S. J. Gardai, [et al.] // *Cell.* – 2003. – Vol. 115. – P. 13–23.
143. Calverley, P. M. A. The ABCD of GOLD made clear [Text] / Peter M. A. Calverley // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42. – P. 1163–1165.
144. Cardiovascular Comorbidity in COPD. Systematic Literature Review [Text] / Hana Müllerová, Alvar Agusti, Sebat Erqou, Douglas W. Mapel // *Chest.* – 2013. – Vol. 144 (4). – P. 1163–1178.
145. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / S. M. Curkendall, [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 63–70.
146. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modeling approach [Text] / M. Hoogendoorn, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. –Vol. 37. – P. 508–515
147. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure [Text] / J. Zielinski [et al.] // *Monaldi. Arch. Chest. Dis.* –1997. – Vol. 52. – P. 43–47.

148. Cazzola, M. One hundred years of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Text] / Mario Cazzola, Claudio F. Donner, Nicola A. Hanania // *Respir. Med.* – 2007. – Vol. 101 (6). – P. 1049–1065.
149. Celli, B. R. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / B. R. Celli, P. J. Barnes // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29. – P. 1224–1238.
150. Celli, B. R. Predictors of mortality in COPD [Text] / Bartolome R. Celli // *Respir. Med.* – 2010. – Vol. 104 (6). –P. 773–779.
151. Chailleux, E. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory [Text] / E. Chailleux, [et al.] // *Chest.* – 2003. – Vol. 123. – P. 1460–1466.
152. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD [Text] / J. Vestbo, [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 65. – P. 1184–1192.
153. Changes in GOLD: today and tomorrow [Text] / C. F. Vogelmeier , J. Vestbo, S. S. Hurd, M. Decramer // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – Vol. 3 (6). – P. 424–426.
154. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging [Text] / R. J. Knudson, [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1983. – Vol. 127. – P. 725–734.
155. Chapman, H. A. Protease injury in the development of COPD [Text] / Harold A. Chapman Jr., Guo-Ping Shi // *Chest.* – 2000. – Vol. 117. – P. 295S–299S.
156. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort [Text] / A. Agusti, [et al.] // *Respir. Res.* – 2010. – Vol. 11. – P. 122–136.
157. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort [Text] / A. Agusti, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42. – P. 636–646.
158. Christie, R. V. Emphysema of the lungs (Part I) [Text] / R. V. Christie // *B. M. J.* – 1944. – Vol. 1. – P. 105–108.
159. Christie, R. V. Emphysema of the lungs (part II) [Text] / R. V. Christie //

- B. M. J. – 1944. – Vol. 1 – P. 143–145.
160. Chronic bronchitis sub-phenotype within COPD: inflammation in sputum and biopsies [Text] / J. B. Snoeck-Stroband, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 70–77.
 161. Chronic obstructive bronchopulmonary disease. II. Oxygen transport in two clinical types [Text] / G. F. Filley, H. J. Beckwitt, J. T. Reeves, R. S. Mitchell // *Am. J. Med.* – 1968. – Vol. 44. – P. 26–38.
 162. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: a systematic review of the literature [Text] / S. Gläser, [et al.] // *Respiration.* – 2015. – Vol. 89 (3). – P. 253–264.
 163. Chronic obstructive pulmonary disease and inhaled steroids alter surfactant protein D (SP-D) levels: a cross-sectional study [Text] / M. W. Sims, [et al.] // *Respir. Res.* – 2008. – Vol. 9. – P. 13.
 164. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases [Text] / C. Schneider, U. Bothner, S. S. Jick, C. R. Meier // *Eur. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 25 (4). – P. 253–260.
 165. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management Clinical guideline (CG101) [Text] / National Institutes for Health and Clinical Excellence (NICE). – London : NICE, 2010. – 62 p.
 166. Chronic obstructive pulmonary disease in α 1-antitrypsin PI MZ heterozygotes: A meta-analysis [Text] / C. P. Hersh, [et al.] // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59. – P. 843–849.
 167. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD [Text] / M. K. Han, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 598–604.
 168. Chronic obstructive pulmonary disease. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study [Text] / D. M. Mannino, [et al.] // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58. – P. 388–393.

169. Chung, K. F. Multifaceted mechanisms in COPD: nflammation, immunity, and tissue repair and destruction [Text] / K. F. Chung, I. M. Adcock // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 1334–1356.
170. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study [Text] / D. D. Sin, R. Leung, W. Q. Gan, P. Man // *B. M. C. Pulmon. Med.* – 2007. – Vol. 7. – P. 13.
171. Circulating surfactant protein-D and the risk of cardiovascular morbidity and mortality [Text] / J. Hill, [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2011. – Vol. 32 (15). – P. 1918–1925.
172. Circulating surfactant protein-D is low and correlates negatively with systemic inflammation in early, untreated rheumatoid arthritis [Text] / A. F. Christensen [et al.] // *Arthritis Research & Therapy.* – 2010. – Vol. 12. – P. 39.
173. Clearance of ^{99m}Tc-DTPA and experimentally increased alveolar surfactant content [Text] / J. A. Bos [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 1992. – Vol. 72 (4). – P 1413–1417.
174. Clini, E. M. Nonpharmacological treatment and relief of symptoms in COPD [Text] / E. M. Clini, N. Ambrosino // *Eur. Respir. J.* – 2008 – Vol. 32 (1) – P. 218–228.
175. Clinical audit of patients hospitalized due to COPD exacerbation. MAG-1 study [Text] / Joan Escarrabill, [et al.] / *Arch. Bronconeumol.* – 2015. – Vol. 51. – 483-489.
176. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses [Text] / P. R. Burgel [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 36. – P. 531–539.
177. *Clinical Guide to Laboratory Tests* [Text] / Edited by N. W. Tietz. – Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1983. – 483 p.
178. Clinical significance of serum surfactant protein D (SP-D) in patients with polymyositis/dermatomyositis: correlation with interstitial lung disease [Text] / H. Ihn [et al.] // *Rheumatology.* – 2002. – Vol. 41. – P. 1268–1272.

179. Cole, F. S. Surfactant protein B: unambiguously necessary for adult pulmonary function [Text] / F. S. Cole // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2003. – Vol. 285 (3). – P. 540–542.
180. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial [Text] / P. Calverley [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 449–456.
181. Community-acquired pneumonia in adults-guidelines for management [Text] / J. G. Bartlett, [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 26. – P. 811–838.
182. Co-morbidities and 90-day outcomes in hospitalized COPD exacerbations [Text] / C. M. Roberts, [et al.] // *COPD.* – 2011. – Vol. 8. – P. 354–361.
183. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M. Divo, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186. – P. 155–161.
184. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / W. M. Chatila, [et al.] // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2008. – Vol. 5. – P. 549–555.
185. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001 [Text] / F. Holguin, E. Folk, S. C. Redd, D. M. Mannino // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 2005–2011.
186. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases [Text] / H. Ohnishi, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165. – P. 378–381.
187. Comparison of 2011 and 2007 Global initiative for chronic obstructive lung disease guidelines for predicting mortality and hospitalization [Text] / A. Johannessen, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 188. – P. 51–59.
188. Comparison of two different mouthpieces for the measurement of P_Imax and P_Emax in normal and weak subjects [Text] / N. Koulouris // *Eur. Respir. J.* –

1988. – Vol. 1. – P. 863–867.
189. Comprehensive characterisation of pulmonary and serum surfactant protein D in COPD [Text] / K. Winkler [et al.] // *Respir. Res.* – 2011. – Vol. 12. – P. 29.
190. Continuous fat-free mass decline in COPD: fact or fiction? [Text] / Erica P. A. Rutten, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46 (5). – P. 1496–1498.
191. Contribution of emphysema and small airways in COPD [Text] / A. F. Gelb, [et al.] // *Chest.* – 1996. – Vol. 109 – P. 353–359.
192. Cooper, C. B A new algorithm for the management of COPD [Text] / C. B. Cooper, I. Barjaktarevic // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – Vol. 3 (4). – P. 266–268.
193. COPD and Comorbidity. European respiratory monograph [Text] / edited by Klaus F. Rabe, Jadwiga A. Wedzicha and Emiel F. M. Wouters. — Norwich : ERS, 2013.– P. 80–92.
194. COPD and Comorbidity. European respiratory monograph [Text] / edited by Klaus F. Rabe, Jadwiga A. Wedzicha and Emiel F. M. Wouters. — Norwich : ERS, 2013.– P. 13–27.
195. COPD and Comorbidity. European respiratory monograph [Text] / edited by Klaus F. Rabe, Jadwiga A. Wedzicha and Emiel F. M. Wouters. — Norwich : ERS, 2013. – P. 1–12.
196. COPD and Comorbidity. European respiratory monograph [Text] / edited by Klaus F. Rabe, Jadwiga A. Wedzicha and Emiel F. M. Wouters. — Norwich : ERS, 2013.– P. 164–173.
197. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program [Text] / S. Sidney, [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 2068–2075.
198. COPD as a lung disease with systemic consequences – clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention [Text] / M. Decramer, [et al.] // *COPD.* – 2008. – Vol. 5. – P. 235–256.

199. COPD exacerbations : the importance of a standard definition [Text] / R. Pauwels, [et al.] // *Respir. Med.* – 2004. – Vol. 98 – P. 99–107.
200. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history [Text] / R. P. Young, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34. – P. 380–386.
201. COPD severity score as a predictor of failure in exacerbations of COPD. The ESFERA study [Text] / M. Miravittles, [et al.] // *Respir. Med.* – 2011. – Vol. 105. – P. 740–747.
202. COPD: Who cares matters. National Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Audit Programme: Clinical audit of COPD exacerbations admitted to acute units in England and Wales 2014. National clinical audit report. [Text] / R. A. Stone, [et al.]. – London : R. C. P., 2015. – 95 p.
203. Costello, R. W. A risk stratification tool for exacerbations of COPD: time to switch to DECAF [Text] / Richard W. Costello, Breda Cushen // *Thorax.* – 2016. – Vol. 71. – Issue 6. – P. 489-490.
204. Cote, C. G. Impact of exacerbations on patient-centered outcomes [Text] / C. G. Cote, L. J. Dordelly, B. R. Celli // *Chest.* – 2007. – Vol. 131. – P. 696–704.
205. Cote, C. G. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD [Text] / C. G. Cote, B. R. Celli // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 630–636.
206. Coventry, P. A. Psychosocial risk factors for hospital readmission in COPD patients on early discharge services: a cohort study [Text] / Peter A. Coventry, Isla Gemmell and Christopher J. Todd // *B. M. C. Pulmon. Med.* – 2011. – Vol. 11. – P. 49.
207. C-reactive protein as a predictor of prognosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / M. Dhal [et al.] // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175. – P. 250–255.
208. Crouch, E. Surfactant proteins A and D and pulmonary host defense [Text] / E. Crouch, J. R. Wright // *Annu. Rev. Physiol.* – 2001. – Vol. 63. – P. 521–

554.

209. Crouch, E. C. Structure, biologic properties and expression of surfactant protein D [Text] / E. C. Crouch // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1998. – Vol. 1408. – P. 278–289.
210. Crouch, E. C. Surfactant protein-D and pulmonary host defense [Text] / E. C. Crouch // *Respir. Res.* – 2000. – Vol. 1 (2). – P. 93–108.
211. Dayman, H. Mechanics of airflow in health and in emphysema. [Text] / H. Dayman // *J. Clin. Invest.* – 1951. – Vol. 30 (11). – P. 1175–1190.
212. De Fernando, B. Systemic effects of COPD [Text] / B. De Fernando, A. Del Ponte, S. // *Marinari. Respir. Med.* – 2005. – Vol. 99. – P. S3–S10.
213. De, S. Body mass index among patient with chronic obstructive pulmonary diseases [Text] / S. De // *Indian. J. Physiol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 56 (4) – P. 353–358.
214. Decreased contents of surfactant proteins A and D in BAL fluids of healthy smokers [Text] / Y. Honda [et al.] // *Chest.* – 1996. – Vol. 109 (4). – P. 1006–1009.
215. DeMeo, D. L. Alpha1-antitrypsin deficiency. Genetic aspects of alpha1-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk [Text] / D. L. DeMeo, E. K. Silverman // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59. – P. 259–264.
216. Denis, M. Interferon-gamma-treated murine macrophages inhibit growth of tubercle bacilli via the generation of reactive nitrogen intermediates [Text] / M. Denis // *Cell. Immunol.* – 1991. – Vol. 131. – P. 150–157.
217. Depression in COPD – a depressingly frequent finding [Text] / K. Hibare, [et al.] // *RespiMirror.* – 2014. – Vol. IV (VI). – P. 3–4.
218. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease – the dose index [Text] / R. C. Jones, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 1189–1195.
219. Determination of exacerbation predictors in patients with COPD in physical

- therapy – a longitudinal study [Text] / D. M. Marino, [et al.] // *Braz. J. Phys. Ther.* – 2014. – Vol. 18 (2). – P. 127–136.
220. Development and validation of a prognostic index for health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. Briggs [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168. – P. 71–79.
221. Diabetes mellitus among outpatients with COPD attending a university hospital [Text] / P. Rogliani, [et al.] // *Acta Diabetologica.* – 2014. – Vol. 51 (6). – P. 933–940.
222. Diagnosing and treating osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P. A. Eiken, D. Brask-Lindemann, J. Vestbo, B. L. Langdahl, B. Abrahamsen // *Ugeskr. Laeger.* – 2012. – Vol. 174 (47). – P. 2922–2926.
223. Dietary habits of firstly admitted Spanish COPD patients [Text] / J. de Batlle, [et al.] // *Respir. Med.* – 2009. – Vol. 103. – P. 1904–1910.
224. Different patterns of chronic tissue wasting among patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M. P. Engelen, A. M. Schols, R. J. Lamers, E. F. Wouters // *Clin. Nutr.* – 1999. – Vol. 18. – P. 275–280.
225. Distinct effects of surfactant protein A or D deficiency during bacterial infection on the lung [Text] / A. M. LeVine, [et al.] // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 165. – P. 3934–3940.
226. Distribution and prognostic validity of the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grading classification [Text] / J. B. Soriano, [et al.] // *Chest.* – 2013. – Vol. 143 (3). – P. 694–702.
227. DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors [Text] / D. A. Wink, [et al.] // *Science.* – 1991. – Vol. 254. – P. 1001–1003.
228. Doll, H. Health-related QOL in acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature [Text] / H. Doll, M. Miravittles // *Pharmacoeconomics.* – 2005. – Vol. 23. – P. 345–363.

229. Donaldson, G. C. COPD exacerbations. 1. Epidemiology [Text] / G. C. Donaldson, J. A. Wedzicha // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61. – P. 164–168.
230. Donnelly, L. E. Chemokine receptors as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / L. E. Donnelly, P. J. Barnes // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2006. – Vol. 27. – P. 546–553.
231. Donnelly, L. E. Defective phagocytosis in airways disease [Text] / L. E. Donnelly, P. J. Barnes // *Chest*. – 2012. – Vol. 141. – P. 1055–1062.
232. Duffy, S. The complex challenge of chronic obstructive pulmonary Disease [Text] / Sean Duffy, Mark Weir, Gerard J. Criner // *Lancet*. – 2015. – Vol. 3. – P. 917–919.
233. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD [Text] / K. Nishimura, T. Izumi, M. Tsukino, T. Oga // *Chest*. – 2002. – Vol. 121. – P. 1434–1440.
234. Early non-elective readmission for chronic obstructive pulmonary disease is associated with weight loss [Text] / E. M. Pouw, [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 19. – P. 95–99.
235. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / T. M. Wilkinson, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 169. – P. 1298–1303.
236. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / Seemungal T., [et al.] // *Am. J. Respir. and Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157. – P. 1418–1422.
237. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study [Text] / M. Miravittles, [et al.] // *Thorax*. – 2004. – Vol. 59. – P. 387–395.
238. Effect of physical training on fat-free mass in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Text] / Margareta Emtner, Runa Hallin, Ragnheiður Harpa Arnardóttir, Christer Janson // *Upsala J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 120. – P. 52–58.

239. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. [Text] / M. Decramer, [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – P. 1171–1178.
240. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease patients with and without global fat-free mass depletion [Text] / D. C. Berton, [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2013 – Vol. 94 (8) – P. 1607–1614.
241. Effects of ageing and smoking on SP-A and SP-D levels in bronchoalveolar lavage fluid [Text] / T. Betsuyaku, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24 (6). – P. 964–970.
242. Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD [Text] / A. Bhowmik, T. A. Seemungal, G. C. Donaldson, J. A. Wedzicha // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1009–1015.
243. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial [Text] / M. Decramer [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – P. 1552–1560.
244. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study [Text] / Anthonisen N. R., [et al.] // *J. A. M. A.* 1994. – Vol. 272. – P. 1497–1505.
245. Effects of training on muscle O₂ transport at VO₂max [Text] / J. Roca, [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 1992. – Vol. 73 – 1067–1076.
246. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / W. Szafranski, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21. – P. 74–81.
247. Efficacy of nutritional supplementation therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / E. C. Creutzberg, [et al.] // *Nutrition*. – 2003. – Vol. 19. – P. 120–127.

248. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study [Text] / C. R. Enkins, [et al.] // *Respir. Res.* – 2009. – Vol. 10. – P. 59.
249. Elevated levels of IL-18 in plasma and skeletal muscle in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. M. Petersen, [et al.] // *Lung.* – 2007. – 185. – P. 161–171.
250. Elevated levels of the chemokines GRO-a and MCP-1 in sputum samples from COPD patients [Text] / S. L. Traves, [et al.] // *Thorax* – 2002. – Vol. 57. – P. 590–595.
251. Elixhauser, A. Readmissions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2008 [Electronic Resource] / A. Elixhauser, D. Au, J. Podulka. – Rockville : Agency for Healthcare Research and Quality, 2011. – Available et: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb121.pdf>
252. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial [Text] / R. Siva, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29. – P. 906–913.
253. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. Y. Lacoste, [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 1993. – Vol. 92. – P. 537–548.
254. Eosinophilic inflammation in the airway is related to glucocorticoid reversibility in patients with pulmonary emphysema [Text] / K. Fujimoto, [et al.] // *Chest.* – 1999. – Vol. 115. – P. 697–702.
255. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / K. R. Chapman , [et al.] // *Eur. Respir. J.* . – 2006. – Vol. 27. – P. 188–207.
256. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Cardiology and pulmonology [Text] / S. D. Anker, [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 25 (2) – P. 311–318.
257. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE) [Text] / J. Vestbo, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. –

Vol. 31. – P. 869–873.

258. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort [Text] / J. Miller, [et al.] // *Respir. Med.* – 2013. – Vol. 107 (9). – P. 1376–1384.
259. Evaluation of respiratory muscles strength in stable asthma and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / Vladimir Zugic, [et al.] // *Acta Medica Mediterranea.* – 2015. – Vol. 31. – P. 1093–1098.
260. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. M. Schols, [et al.] // *Thorax.* – 1996. – Vol. 51. – P. 819–824.
261. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / G. C. Donaldson, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 171. – P. 446–452.
262. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation [Text] / K. J. Killian, [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1992. – Vol. 146. – P. 935–940.
263. Exhaled metallic elements and serum pneumoproteins in asymptomatic smokers and patients with COPD or asthma [Text] / A. Mutti [et al.] // *Chest.* – 2006. – Vol. 129 (5). – P. 1288–1297.
264. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / W. Maziak, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157. – P. 998–1002.
265. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation [Text] / D. R Taylor, M. W. Pijnenburg, A. D. Smith, J. C. D. Jongste // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 817–827.
266. Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count $\geq 3\%$ in a cohort of unselected patients with asthma [Text] / F. N. Schleich,

- [et al.] // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65. – P. 1039–1044.
267. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index [Text] / M. A. Puhan, [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – P. 704–711.
 268. Fabbri, L. M. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? [Text] / L. M. Fabbri, K. F. Rabe // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 797–799.
 269. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD [Text] / H. Gunen, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26 (2). – P. 234–241.
 270. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD [Text] / Gavin C. Donaldson, [et al.] // *Respir. Res.* – 2013. – Vol. 14. – P. 79.
 271. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group [Text] / M. Miravittles, [et al.] // *Respiration*. – 2000. – Vol. 67. – P. 495–501.
 272. Fat-free mass index for evaluating the nutritional status and disease severity in COPD respiratory care [Text] / Yuwen Luo, [et al.] // *Respir. Care* – 2016. – Vol. 61. (5). – P. 680–688.
 273. Fibrinogen and alpha(1)-antitrypsin in COPD exacerbations [Text] / Truls S. Ingebrigtsen, [et al.] // *Thorax*. – 2015. – Vol. 70 (11). – P. 1014–1021.
 274. Fishman, A. P. One Hundred Years of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / Alfred P. Fishman // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 171. – P. 941–948.
 275. Fishman, A. P. Pulmonary rehabilitation research: summary of a NIH Workshop [Text] / A. P. Fishman // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 149. – P. 825–833.
 276. Ford, G. T. Alpha₁-antitrypsin deficiency: A position statement of the Canadian Thoracic Society [Text] / G. T. Ford, K. R. Chapman // *Can. Respir. J.* – 2001. – Vol. 8. – P. 81–88.

277. Fractional exhaled nitric oxide for the management of asthma in adults: a systematic review [Text] / Munira Essat, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47. – P. 751–768.
278. Fractional exhaled nitric oxide-measuring devices: technology update [Text] / M. Maniscalco, [et al.] // *Medical Devices.* – 2016. – Vol. 9. – P. 151–160.
279. Frequent hospital readmissions for acute exacerbation of COPD and their associated factors [Text] / Z. Cao[et al.] // *Respirology.* – 2006. – Vol. 11. – P. 188–195.
280. Gaensler, E. A. Air velocity index; a numerical expression of the functionally effective portion of ventilation [Text] / E. A. Gaensler // *Am. Rev. Tuberc.* – 1950. – Vol. 62. – P. 17–28.
281. Gaensler, E. A. Analysis of the ventilatory defect by timed capacity measurements. [Text] / E. A. Gaensler // *Am. Rev. Tuberc.* – 1951. – Vol. 64. – P. 256–278.
282. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [Text] / Rafael Lozano, [et al.]. // *Lancet.* – Vol. 380 (9859). – P. 2095–2128.
283. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Electronic Resource] / GOLD, 2006. – Available at : http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf
284. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI Workshop Report. [Electronic Resource] / NHLBI, 2004. – Available at : <http://www.goldcopd.com> [Accessed 3.10.2005].
285. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. [Electronic Resource] / GOLD, 2014. – Available at :

<http://www.goldcopd.com> [Accessed 21.05.2015]

286. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Electronic Resource] / Revised, 2011. – Available at : http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf
287. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Electronic Resource] / GOLD, 2013. – Available at : http://www.goldcopd.it/gruppi_lavoro/2013/GOLD%20EXECUTIVE%20SUMMARY.pdf
288. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Electronic Resource] / Updated 2015 – Available at : http://www.goldcopd.it/materiale/2015/GOLD_Report_2015.pdf
289. 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-copd-2016/>
290. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Electronic Resource] / Updated, 2007. – Available at : http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLDReport07_0108.pdf
291. Global muscle dysfunction and exacerbation of COPD: a cohort study [Text] / J. M. Martinez-Llorens, [et al.] // *J. Med. Clin.* – 2004. – Vol. 122. – P. 521–527.
292. Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations [Text] / Jordi Vilaro, [et al.] // *Respir. Med.* – 2010. – Vol. 104. – P. 1896–1902.

293. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary [Text] / R. A. Pauwels, [et al.]. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 1256–1276.
294. GOLD 2011 disease severity classification in COPD gene: a prospective cohort study [Text] / Han MK, [et al.] // *Lancet Respir. Med.* 2013. – Vol. 1. – P. 43–50.
295. GOLD classifications and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the HUNT study, Norway [Text] / L. Leivseth, [et al.] // *Thorax* – 2013. – Vol. 68 (10). – P. 914–921.
296. GOLD COPD categories are not fit for purpose in primary care [Text] / R. Jones, [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2013. – Vol. 1 (1). – P. e17–e18.
297. Gonza´lez, C. Importance of noninvasively measured respiratory muscle overload among the causes of hospital readmission of COPD patients [Text] / C. Gonza´lez, E. Servera, J. Mari´n // *Chest.* – 2008. – Vol. 133. – P. 941–947.
298. Gordon, S. The macrophage: Past, present and future [Text] / S. Gordon // *Eur. J. Immunol.* – 2007. – Vol. 37. – P. 9
299. Groenewegen, K. H. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD [Text] / K. H. Groenewegen, A. M. Schols, E. F. Wouters // *Chest.* – 2003. – Vol. 124. – P. 459–467.
300. Guía cl´nica para el diagn´stico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva cr´nica [Text] / J. A. Barbera, [et al.] // *Arch. Bronconeumol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 297–316.
301. Hay, J. W. Cost-effectiveness of alpha-1 antitrypsin replacement therapy in treatment of congenital chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. W. Hay, E. D. Robin // *Am. J. Public. Health.* – 1991. – Vol. 81 (4). – P. 427–433.
302. Health at a Glance 2011: OECD Indicators [Text] / OECD. – Paris : OECD

- Publishing, 2011. – 202 p.
303. Health at a Glance 2015: OECD Indicators [Text] / OECD. – Paris : OECD Publishing, 2015. – 218 p.
 304. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD [Text] / V. Brusasco, [et al.] // *Thorax*. – 2003. – Vol. 58. – P. 399–404.
 305. Healthcare Commission. Clearing the air: a national study of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / Commission for Healthcare Audit and Inspection. – London : [w. p.], 2006. – 60 p.
 306. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index [Text] / Dymrna Gallagher, [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 72. – P. 694–701.
 307. HK335 Human SP-D ELISA kit product information & manual [Text]. – Uden : Hycult Biotech, 2010. – 10 p.
 308. Hospitalization with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and associated health resource utilization: a population-based Danish cohort study [Text] / S. A. Johannes, [et al.] // *J. Med. Econ.* – 2013. – Vol. 16. – P. 897–906.
 309. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study [Text] / N. R. Anthonisen, J. E. Connett, P. L. Enright, J. Manfreda // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2002. – Vol. 166 (3). – P. 333–339.
 310. How do COPD patients respond to exacerbations? [Text] / J. C. Trappenburg, [et al.] // *B. M. C. Pulmon. Med.* – 2011. – Vol. 11. – P. 43.
 311. Hugli, O. Alterations in metabolism and body composition in chronic respiratory diseases [Text] / O. Hugli, J. W. Fitting // *Eur. Resp. Monogr.* – 2003. – Vol. 24. – P. 11–22.
 312. Huiart, L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD [Text] / L. Huiart, P. Ernst, S. Suissa // *Chest*. – 2005. – Vol. 128. – P. 2640–2646.
 313. Hutchinson, J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions,

- with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer [Text] / J. Hutchinson // *Medico-Chirurgical Transactions*. – 1846. – Vol. 29. – P. 137–161.
314. Hypersecretion of mucin in response to inflammatory mediators by guinea pig tracheal epithelial cells in vitro is blocked by inhibition of nitric oxide synthase [Text] / K. B. Adler, [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* –1995. – Vol. 13. – P. 526–530.
315. Hypoxaemia enhances peripheral muscle oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / C. Koechlin [et al.] // *Thorax*. – 2005. – Vol. 60 (10). – P. 834–841.
316. Ignarro, L. J. The pharmacological and physiological role of cyclic GMP in vascular smooth muscle relaxation [Text] / L. J. Ignarro, P. J. Kadowitz // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 1985. – Vol. 25. – P. 171–191.
317. Immunolocalization of surfactant protein-D (SP-D) in human fetal, newborn, and adult tissues [Text] / M. T. Stahlman, M. E. Gray, W. M. Hull, J. A. Whitsett // *J. Histochem. Cytochem.* – 2002. – Vol. 50. – P. 651–660.
318. Impact of comorbidities on the duration of COPD patients' hospital episodes [Text] / T. Kinnunen, O. Säynäjäkangas, T. Tuuponen, T. Keistinen // *Respir. Med.* – 2003. – Vol. 97 (2). – P. 143–146.
319. Impact on patients' health status following early identification of a COPD exacerbation [Text] / J. Bourbeau, [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2007. – Vol. 30. – P. 907–913.
320. Impaired pulmonary function as a risk factor for mortality [Text] / T.H. Beaty, [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1982. – Vol. 116 (1) – P. 102–113.
321. Incidence and risk factors of exacerbations among COPD patients in primary health care: APMPOC study [Text] / Eulàlia Borrell, [et al.] // *B. M. C. Public Health*. – 2009. – Vol. 9 (1). – P. 8.
322. Increased metalloproteinase activity, oxidant production, and emphysema in protein D gene-inactivated mice [Text] / S. E. Wert, [et al.] // *Proc. Natl.*

Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol. 97. – P. 5972–5977.

323. Increased surfactant protein-D and foamy macrophages in smoking-induced mouse emphysema [Text] / N. Hiramata [et al.] // *Respirology*. – 2007. – Vol. 12 (2). – P. 191–201.
324. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations [Text] / K. H. Groenewegen, [et al.] // *Chest*. – 2008. – Vol. 133. – P. 350–357.
325. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M. Thomsen, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186 (10). – P. 982–988.
326. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M. Thomsen, [et al.] // *J. A. M. A.* – 2013. – Vol. 309 (22). – P. 2353–2361.
327. Inhalation of nitric oxide modulates methacholine-induced bronchoconstriction in the rabbit [Text] / M. Högman, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1993. – Vol. 6. – P. 177–180.
328. Inhaled corticosteroids and hospitalisation due to exacerbation of COPD [Text] / J. Bourbeau, P. Ernst, D. Cockcroft, S. Suissa // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 286–289.
329. Inhibition of viral replication by interferon-gamma induced nitric oxide synthase [Text] / G. Karupiah, [et al.] // *Science*. – 1993. – Vol. 261. – P. 1445–1448.
330. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / S. P. Patil, J. A. Krishnan, N. Lechtzin, G. B. // Diette. *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163. – P. 1180–1186.
331. Integrating lung and plasma expression of pneumo-proteins in developing biomarkers in COPD: a case study of surfactant protein D [Text] / R. Tkacova, A. McWilliams, S. Lam, D. D. Sin // *Med. Sci. Monit.* – 2010. – Vol. 16 (11). – P. 540–544.

332. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study [Text] / A. S. Buist, [et al] / *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 741–750.
333. Ionescu, A. A. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. [Text] / A. A. Ionescu, E. Schoon // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 46. – P. 64s–75s.
334. Jones, P. W. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P. W. Jones, A. G. N. Agusti // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 822–832.
335. Jorens, P. G. L-arginine-dependent nitric oxide synthase: a new metabolic pathway in the lung and airways [Text] / P. G. Jorens, P. A. Vermeire, A. G. Herman // *Eur. Respir. J.* – 1993. – Vol. 6. – P. 258–266.
336. Kanner, R. E. Lower respiratory illnesses promote FEV₁ decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the Lung Health Study [Text] / R. E. Kanner, N. R. Anthonisen, J. E. Connett // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 358–364.
337. Kaplan, A. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency: Forgotten etiology [Text] / A. Kaplan, L. Cosentino // *Can. Fam. Physician*. – 2010. – Vol. 56 (1). – P. 19–24.
338. Keatings, V. M. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma and normal subjects [Text] / V. M. Keatings, P. J. Barnes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 155. – P. 449–453.
339. Khalili, B. Reliability of a new hand-held device for the measurement of exhaled nitric oxide [Text] / B. Khalili, P. B. Boggs, S. L. Bahna // *Allergy*. – 2007. – Vol. 62. – P. 1171–1174.
340. Kharitonov, S. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force [Text] / S. Kharitonov, K. Alving, P. J. Barnes // *Eur. Respir. J.* – 1997. – Vol. 10. –

P. 1683–1693.

341. Kuan, S. Interactions of surfactant protein D with bacterial lipopolysaccharides [Text] / S. Kuan, K. Rust, E. Crouch // *J. Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 90. – P. 97–106.
342. Kwon, N. S. Inhibition of tumor cell ribonucleotide reductase by macrophage derived nitric oxide [Text] / N. S. Kwon, D. J. Stuehr, C. F. Nathan // *J. Exp. Med.* – 1991. – Vol. 174. – P. 761–768.
343. Laënnec, R. T. H. A treatise on mediate auscultation and on diseases of the lungs and heart (English translation of 4th ed). Herbert T (ed) [Text] / R. T. H. Laënnec. – London : Bailliere, 1837.
344. Laënnec, R. T. H. A treatise on the diseases of the chest (English translation from the French) [Text] / R. T. H. Laënnec. – London : T. and G. Underwood, 1821.
345. Laitinen, L. A. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: Finnish National Guidelines for prevention and treatment 1998–2007 [Text] / L. A. Laitinen, K. Koskela // *Respir. Med.* – 1999. – Vol. 93. – P. 297–332.
346. Lau, A. C. Hospital re-admission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. C. Lau, L. Y. Yam, E. Poon // *Respir. Med.* – 2001. – Vol. 95 – P. 876–884.
347. Laurell, C. B. The electrophoretic α 1-globulin pattern of serum in α 1-antitrypsin deficiency [Text] / C. B. Laurell, S. Eriksson // *Scan. J. Clin. Lab. Invest.* – 1963. – Vol. 15. – P. 132–140.
348. Lee, A. L. Goldstein RS. Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks [Text] / A. L. Lee, R. S. Goldstein // *Int. J. of Chron. Obst. Pulm.Dis.* – 2015. – Vol. 10. – P. 1935–1949.
349. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum [Text] / J. H. Vernooij, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 1218–1224.

350. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations [Text] / G. C. Donaldson, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 931–936.
351. Lopez, A. D. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections [Text] / A. D. Lopez, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 397–412.
352. Loscalzo, J. System's biology and personalized medicine: a network approach to human disease [Text] / J. Loscalzo // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2011. – Vol. 8. – P. 196–198.
353. Loscalzo, J. Human disease classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology [Text] / J. Loscalzo, I. Kohane, A. L. Barabasi // *Mol. Syst. Biol.* – 2007. – Vol. 3. – P. 124.
354. Lymphocyte activation in the lung of SP-D null mice [Text] / J. H. Fisher, J. Larson, C. Cool, S. W. Dow // *Am. J. Respir. Cell. Moll. Biol.* – 2002. – Vol. 27. – P. 24–33.
355. Macrophage activation and polarization [Text] / F. O. Martinez, A. Sica, A. Mantovani, M. Locati // *Front. Biosci.* – 2008. – Vol. 1 (13). – P. 453–461.
356. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P. M. Calverley, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22 – P. 912–919.
357. Mannino, D. M. COPD: Epidemiology, Prevalence, Morbidity and Mortality, and Disease Heterogeneity [Text] / D. M. Mannino // *Chest.* – 2002. – Vol. 121. – P. 121–126.
358. Marked up-regulation of T lymphocytes and expression of interleukin-9 in bronchial biopsies from patients with chronic bronchitis with obstruction [Text] / P. Panzner, [et al.] // *Chest.* – 2003 – Vol. 124 – P. 1909–1915.
359. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / L. G. Franciosi [et al.] // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 19. – P. 189–199.

360. Markers of nitric oxide metabolism in sputum and exhaled air are not increased in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / S. R. Rutgers, [et al.] // *Thorax*. – 1999. – Vol. 54. – P. 576–580.
361. Mason, R. J. Surfactant protein A and surfactant protein D in health and disease [Text] / R. J. Mason, K. Greene, D. R. Voelker // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – P. 1–13.
362. Maximal exercise in obese patients with COPD: the role of fat free mass [Text] / Marina Aiello, [et al.] // *B. M. C. Pulmon. Med.* – 2014. – Vol. 14. – P. 96.
363. Maximal inspiratory mouth pressures (P_Imax) in healthy subjects - what is the lower limit of normal? [Text] / H. Hautmann, S. Hefele, K. Schotten, R. M. Huber // *Respir. Med.* – 2000. – Vol. 94. – P. 689–693
364. McCormack, F. X. The pulmonary collectins, SP-A and SP-D, orchestrate innate immunity in the lung [Text] / F. X. McCormack, J. A. Whitsett // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 109 (6). – P. 707–712.
365. McKenzie, D. To breathe or not to breathe: the respiratory muscles and COPD [Text] / David McKenzie // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 1279–1280.
366. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma: a systematic review and economic evaluation of NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath [Text] / S. E. Harnan, [et al.] // *Health Technol. Assess.* – 2015. – Vol. 19. – P. 1–330.
367. Measuring fractional exhaled nitric oxide concentration in asthma: NIOX MINO, NIOX VERO and NO breath. NICE diagnostics guidance [Electronic resource] / Available at : www.nice.org.uk/guidance/dg12
368. Meek, P. M. Memory for symptoms in COPD patients: how accurate are their reports? [Text] / P. M. Meek, S. C. Lareau, D. Anderson // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 18. – P. 474–481.
369. Menzies, D. Portable exhaled nitric oxide measurement: Comparison with the

- "gold standard" technique [Text] / D. Menzies, A. Nair, B. J. Lipworth // *Chest*. – 2007. – Vol. 131 (2). – P. 410–414.
370. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M. Poulain, [et al.] // *Chron. Respir. Dis.* – 2008. – Vol. 5. – P. 35–41.
371. Miravittles, M. Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014 [Text] / Marc Miravittles, Juan Jose Soler-Cataluna, Myriam Calle // *Arch. Bronconeumol.* – 2014. – Vol. 50 (Suppl. 1). – P. 1–16.
372. Mohan, B. V. M. Systemic Manifestations of COPD [Text] / B. V. Murali Mohan, Tiyas Sen, R. Ranganatha // *J. A. P. I.* – 2012. – Vol. 60. – P. 44–47.
373. Montserrat-Capdevila, J. Risk factors for exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study [Text] / J. Montserrat-Capdevila, [et al.] // *The Int. J. of Tuberc. and Lung Dis.* – 2016. – Vol. 20 (3). – P. 389–397.
374. Montuschi, P. Exhaled carbon monoxide and nitric oxide in COPD [Text] / P. Montuschi, S.A. Kharitonov, P. J. Barnes // *Chest*. – 2001. – Vol. 120. – P. 496–501.
375. Morgagni, G. B. The seats and causes of disease. Investigated by anatomy; in five books, containing a great variety of dissections, with remarks [Text] / G. B. Morgagni. – London : Johnson and Payne, 1769.
376. Mortality after hospitalization for COPD [Text] / P. Almagro, [et al.] // *Chest*. – 2002. – Vol. 121. – P. 1441–1448.
377. Mortality in COPD: role of comorbidities [Text] / D. D. Sin, N. R. Anthonisen, J. B. Soriano, A. G. Agustí // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28 (6). – P. 1245–1257.
378. Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994–2010: a joinpoint regression analysis [Text] / López-Campos, [et al.] // *The Lancet Respir. Med.* – 2013. – Vol. 2. – Issue 1. – P. 54–62.
379. Mortality trends in women and men with COPD in Ontario, Canada, 1996–2012 [Text] / Andrea Gershon [et al.] // *Thorax*. – 2015. – Vol. 70 (2). –

- P. 121–126.
380. Multicomponent indices to predict survival in COPD [Text] / J. M. Marin // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43 (4). – P. 1206–1207.
381. Multidimensional assessment and tailored interventions for COPD: respiratory utopia or common sense? [Text] / V. M. McDonald, I. Higgins, L. G. Wood, P. G. Gibson // *Thorax.* – 2013. – Vol. 68. – P. 691–694.
382. Murray, C. J. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study [Text] / C. J. Murray, A. D. Lopez // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349 (9064). – P. 1498–1504.
383. Natural history of chronic bronchitis and emphysema [Text] / C. M. Fletcher, R. Peto, C. M. Tinker, F. E. Speizer. – Oxford : Oxford University Press, 1976. – 272 p.
384. Newcombe, R. G. Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods [Text] / R. G. Newcombe // *Statistics in Medicine.* – 1998. – Vol. 17. – P. 857–872.
385. NHLBI Workshop summary. Respiratory muscle fatigue. Report of the Respiratory Muscle Fatigue Workshop Group [Text] / *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1990. – Vol. 142(2). – P. 474–480.
386. NIOX MINO® User Manual [Text]. – Solna : Aerocrine AB, 2014. – 21 p.
387. Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophages effector molecule [Text] / J. B. Hibbs, [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1988. – Vol. 157. – P. 87–94.
388. Nutritional depletion and its relationship to respiratory impairment in patients with chronic respiratory failure due to COPD or restrictive thoracic diseases [Text] / S. Budweiser, [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 62. – P. 436–443.
389. Nutritional status and long-term mortality in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Text] / R. Hallin, [et al.] // *Respir. Med.* – 2007. – Vol. 101 (9) – P. 1954–1960.

390. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / K. Gray-Donald, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 153. – P. 961–966.
391. Nutritional support for individuals with COPD: a meta-analysis [Text] / I. M. Ferreira, D. Brooks, Y. Lacasse, R. S. Goldstein // *Chest.* – 2000. – Vol. 117. – P. 672–678.
392. O'Reilly P., Clinical use of exhaled biomarkers in COPD [Text] / P. O'Reilly, W. Bailey // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2007. – Vol. 2 (4). – P. 403–408.
393. OMRON instruction manual for Full Body Sensor Body Composition Monitor and Scale Model HBF-510 [Text]. – Bannockburn : Omron Healthcare Inc., 2008. – 35 p.
394. Oostenbrink, J. B. Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. [Text] / J. B. Oostenbrink, M. P. Rutten-van Molken // *Respir. Med.* – 2004. – Vol. 98. – P. 883–891.
395. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS) [Text] / N. M. Siafakas, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1995. – Vol. 8. – P. 1398–1420.
396. Orozco-Levi, M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: impairment or adaptation? [Text] / M. Orozco-Levi // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 46. – P. 41s—51s.
397. Osteoporosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / M. Sarkar, R. Bhardwaj, I. Madabhavi, J. Khatana // *Clinical Med. Insights Circulat. Respir. and Pulmon. Med.* – 2015. – Vol. 9. – P. 5–21.
398. Oswald, N. C Clinical pattern of chronic bronchitis [Text] / N. C. Oswald, J. T. Harold, W. J. Martin. – *Lancet.* – 1953. – Vol. 265. . – P. 639–643.
399. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers [Text] / M. Cazzola, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 416–469.

400. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: The overlap syndrome [Text] / J. M. Marin, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182 (3). – P. 325–331.
401. Oxygen consumption of the respiratory muscles in normal and in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M. Donahoe, R. M. Rogers, D. O. Wilson, B. E. Pennock // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1989. – Vol. 140. – P. 385–391.
402. Palmer, R. M. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor [Text] / R. M. Palmer, A. G. Ferrige, S. Moncada // *Nature.* – 1987. – Vol. 327. – P. 524–526.
403. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma [Text] / M. Berry, [et al.] // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62. – P. 1043–1049.
404. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study [Text] / R. Kessler, [et al.] // *Chest.* – 2006. – Vol. 130. – P. 133–142.
405. Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation [Text] / J. Garcia-Aymerich, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 16. – P. 1037–1042.
406. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care [Text] / J. B. Soriano, [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 2099–2107.
407. Peat, J. *Medical statistics: a guide to data analysis and critical appraisal.* [Text] / J. Peat, B. Barton. – NY : Blackwell Publishing, 2005. – 324 p.
408. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype [Text] / A. Agusti, [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – P. e37483.
409. Petty, T. L. Building a national strategy for the prevention and management of and research in chronic obstructive pulmonary disease. *National Heart, Lung,*

- and Blood Institute Workshop Summary [Text] / T. L. Petty, G. G. Weinmann // *J. A. M. A.* – 1997. – Vol. 277. – P. 246–253.
410. Petty, T. L. The history of COPD [Text] / T. L. Petty // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2006. – Vol. 1 (1). – P. 3–14.
411. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee [Text] / World Health Organization. – Geneva : World Health Organization, 1995. – 36 p.
412. Pneumocystis carinii pneumonia alters expression and distribution of lung collectins SP-A and SP-D [Text] / E. N. Atochina, [et al.] // *J. Lab. Clin. Med.* – 2001. – Vol. 137. – P. 429–439.
413. Pompeo, E. Two-year improvement in multidimensional body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index after nonresectional lung volume reduction surgery in awake patients [Text] / E. Pompeo, T. C. Mineo // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – Vol. 84. – P. 1862–1869.
414. Predicting mortality for patients with exacerbations of COPD and asthma in the COPD and Asthma Outcome Study (CAOS) [Text] / M. J. Wildman, [et al.] // *Q. J. M.* – 2009. – Vol. 102. – P. 389–399.
415. Prediction model for COPD readmissions: catching up, catching our breath, and improving a national problem [Text] / A. Bravein, [et al.] // *J. of Commun. Hosp. Int. Med. Persp.* – 2012. – Vol 2. (1). – P. 302–304.
416. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population [Text] / P. Lange, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186. – P. 975–981.
417. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / R. Kessler, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 159. – P. 158–164.
418. Predictive value of exhaled nitric oxide in the management of asthma: a systematic review [Text] / Lauri Lehtimäki, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2016. –

Vol. 48. – P. 706–714.

419. Predictors of 6-month mortality in elderly patients with mild chronic obstructive pulmonary disease discharged from a medical ward after acute nonacidotic exacerbation [Text] / P. Ranieri, [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2008. – Vol. 56 (5) – P. 909–913.
420. Predictors of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Bergen COPD Cohort Study [Text] / G. R. Husebø, [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9 (10). – P. e109721
421. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction [Text] / F. J. Martinez, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – P. 1326–1334.
422. Predictors of outcome after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. M. Tsimogianni, [et al.] // *J. Gen. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 24 – P. 1043–1048.
423. Present and future costs of COPD in Iceland and Norway: results from the BOLD study [Text] / R. Nielsen, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34. – P. 850–857.
424. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation [Text] / A. M. W. J. Schols, [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol. 147. – P. 1151–1156.
425. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D. M. Mannino, D. Thorn, A. Swensen, F. Holguin // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 962–969.
426. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and pattern of comorbidities in a general population [Text] / C. Anecchino, [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2007. – Vol. 2. – P. 567–574.
427. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M. Cazzola, [et al.] // *Respiration.* – 2010. – Vol. 80. – P. 112–119.

428. Prevalence of malnutrition in outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. J. Soler, [et al.] // Arch. Bronconeumol. – 2004. – Vol. 40. – P. 250–258.
429. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE [Text] / J. P. de Torres, [et al.] // Thorax. – 2014. – Vol. 69 (9). – P. 799–804.
430. Prognostic utility of the 2011 GOLD classification and other multidimensional tools in Asian COPD patients: a prospective cohort study [Text] / H. P. Chan, [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2016. – Vol. 11. – P. 823–829.
431. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / Landbo C, [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 160 (6) – 1856–1861.
432. Pulmonary biomarkers in COPD exacerbations: a systematic review [Text] / Angela Koutsokera, Konstantinos Kostikas, Laurent P. Nicod, Jean-William Fitting // Respir. Res. – 2013. – Vol. 14. – P. 1–12.
433. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids [Text] / Y. Honda, [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1995. – Vol. 152. – P. 1860–1866.
434. Rahman, I. Oxidant-antioxidant imbalance in smokers and COPD I. Rahman, W. Mac Nee // Thorax. – 1996. – Vol. 51. – P. 348–350.
435. Reference Ranges for Exhaled Nitric Oxide Derived from a Random Community Survey of Adults" [Text] / Justin Travers, [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 176 (3). – P. 238-242.
436. Reference values of maximal respiratory mouth pressures: a population based study [Text] / C. Bruschi, [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. – 1992. – Vol. 146. – P. 790–793.
437. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / G. C. Donaldson,

- T. A. R. Seemungal, A. Bhowmik, J. A. Wedzicha // *Thorax*. – 2002. – Vol. 57. – P. 847–852.
438. Replacement of the 6-min walk test with maximal oxygen consumption in the BODE index applied to patients with COPD: an equivalency study [Text] / F. Cardoso // *Chest*. – 2007. – Vol. 132 – P. 477–482.
439. Report of the CIBA Guest Symposium. Terminology, definitions, and classification of Chronic pulmonary emphysema and related conditions [Text] // *Thorax*. – 1959. – Vol. 14. – P. 286–299.
440. Report of the National Chronic Obstructive Pulmonary Disease Audit 2008: Clinical audit of COPD exacerbations admitted to acute NHS trusts across the UK [Text] / Rhona J. Buckingham, [et al.]. – London : R. C. P., 2008. – 81 p.
441. Report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes [Text] // *Lancet*. – 1965. – Vol. 10. – P. 775–779.
442. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children [Text] / S. A. Kharitonov, [et al.] // *Eur. Respir. J.* –2003. – Vol. 21. – P. 433–438.
443. Resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. M. Schols, [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1991. – Vol. 54. – P. 983–987.
444. Reuben, M. Cherniack the oxygen consumption and efficiency of the respiratory muscles in health and emphysema [Text] / M. Reuben // *J. Clin. Invest.* – 1959. – Vol. 38 (3). – P. 494–499.
445. Ricciardolo, F. L. M. Multiple roles of nitric oxide in the airways [Text] / F. L. M. Ricciardolo // *Thorax*. – 2003. – Vol. 58. – P. 175–182.
446. Rimington, J. Cigarette smokers' chronic bronchitis: inhalers and non-inhalers compared [Text] / Rimington J. // *Br. J. Dis. Chest*. – 1974. – Vol. 68. – P. 161–165.

447. Ringbaek, T. J. Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? [Text] / T. J. Ringbaek, K. Viskum, P. Lange // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 20. – P. 38–42.
448. Risk Factors and Outcomes in the ECLIPSE Cohort [Text] / Hana Müllerová, [et al.] // *Chest.* – 2015. – Vol. 147 (4). – P. 999-1007.
449. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective [Text] / Hana Müllerová, Amit Shukla, Adam Hawkins, Jennifer Quint // *B. M. J.* – 2014. – Vol. 4 (12). – P. 1–8.
450. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation EFRAM study [Text] / J. Garcia-Aymerich, [et al.] // *Am. J. Respir. And Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 1002–1007.
451. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression [Text] / G. Gudmundsson, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 414–419.
452. Risk factors of readmission in acute exacerbation of moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease [Text] / C. González, [et al.] // *Arch. Bronconeumol.* – 2004 – Vol. 40 (11) – P. 502–507.
453. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study [Text] / J. Garcia-Aymerich, [et al.] // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58. – P. 100–105.
454. Rodriguez-Roisin, R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations [Text] / R. Rodriguez-Roisin // *Chest.* – 2000. – Vol. 117. – Suppl. 2. – P. 398S–401S.
455. Role of body mass index in the prediction of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / Hyonsoo Joo, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193. – P. A5197.
456. Rosenberg, S. R. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Morbidity, Mortality, and Risk Factors [Text] / Sharon R. Rosenberg, Ravi Kalhan, David M. Mannino // *Respir. Crit. Care Med.* –

2015. – Vol. 36 (04). – P. 457–469.
457. Ruolo degli antibiotici nel trattamento delle riacutizzazioni della bronchite cronica: risultati di uno studio italiano multicentrico [Role of antibiotics in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: results from an Italian multicentre trial] [Text] / L. Allegra, [et al.] // *Ital. J. Chest. Dis.* – 1991. – Vol. 45. – P. 138–148.
458. Sample sizes for clinical trials using sputum eosinophils as a primary outcome [Text] / Angira Dasgupta, Shiyuan Zhang, Lehana Thabane, Parameswaran Nair // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42. – P. 1003–1011.
459. Sarkar, M. Anemia in Chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, pathogenesis, and potential impact [Text] / M. Sarkar, P. N. Rajta, J. Khatana // *Lung India.* – 2015. – Vol. 32 (2). – P. 142–151.
460. Schols, A. M. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. M. Schols, E. F. Wouters // *Clin. Chest. Med.* – 2000. – Vol. 21. – P. 753–762.
461. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study [Text] / R. Jenkins, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 39. – P. 38–45.
462. Selective accumulation of langerhans-type dendritic cells in small airways of patients with COPD [Text] / G. R. Van Pottelberge [et al.] // *Respir. Res.* – 2010. – Vol. 11. – P. 35.
463. Self-management reduces both short-and long-term hospitalisation in COPD [Text] / M. A. Gadoury, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 853–857.
464. Senn, O. α 1-Antitrypsin deficiency and lung disease: risk modification by occupational and environmental inhalants [Text] / O. Senn, E. W. Russi, M. Imboden, N. M. Probst-Hensch // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 909–917.
465. Serial measurements of exhaled nitric oxide during exacerbations of chronic

- obstructive pulmonary disease [Text] / A. G. Agusti, J. M. Villaverde, B. Togoeres, M. Bosch // *Eur. Respir. J.* – 1999. – Vol. 14. – P. 523–528.
466. Series ATS/ERS task force: Standardisation of lung function testing [Text] / V. Brusasco, R. Crapo, G. Viegi // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 319–338.
467. Serum surfactant protein D is increased in acute and chronic inflammation in mice [Text] / M. Fujita, [et al.] // *Cytokine.* – 2005. – Vol. 31. – P. 25–33.
468. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD [Text] / D. A. Lomas [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34. – P. 95–102.
469. Serum uric acid as a predictor of mortality and future exacerbations of COPD [Text] / K. Bartziokas, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43 – P. 43–53.
470. Sevenoaks, M. J. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity – a common inflammatory phenotype? [Text] / M. J. Sevenoaks, R. A. Stockley // *Respir. Res.* 2006 – Vol. 7 – P. 70.
471. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / Soler-Cataluña J. J., [et al.] // *Thorax.* – 2005. – Vol. 60. – P. 925–931.
472. Severe exacerbations and BODE index – two independent risk factors for death in male COPD patients [Text] / J. J. Soler-Cataluña, [et al.] // *Respir. Med.* – 2009. – Vol. 103. – P. 692–699.
473. Similarities and discrepancies between exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / L. Fabbri, [et al.] // *Thorax.* – 1998. – Vol. 53. – P. 803–808.
474. Sin, D. D. Surfactant protein D: A lung specific biomarker in COPD? [Text] / D. D. Sin, P. S. Pahlavan, P. S. P. Man // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2008. – Vol. 2 (2). – P. 65–74.
475. Sin, D. D. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature

- [Text] / D. D. Sin, L. Wu, S. F. Man // *Chest*. – 2005. – Vol. 127. – P. 1952–1959.
476. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / Alvar G. N. Agustí, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166 (4). – P. 485–489.
477. S-Nitrosylation of surfactant protein-D controls inflammatory function [Text] / C. J. Guo, [et al.] // *PLoS Biol.* – 2008. – Vol. 6 (11). – P. 266.
478. S-Nitrosylation of surfactant protein-D provides a molecular switch from anti- to pro-inflammatory function / C. J. Guo, C. S. Rashman, B. A. Wolf, A. J. Gow // *Nitric Oxide*. – 2006. – Vol. 14 (4). – P. 6.
479. Soler-Cataluna, J. J. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. J. Soler-Cataluna, [et al.] // *Thorax*. – 2005. – Vol. 60. – P. 925–931.
480. Sorensen, G. L. Surfactant protein A and surfactant protein D variation in pulmonary disease [Text] / G. L. Sorensen, S. Husby, U. Holmskov // *Immunobiology*. – 2007. – Vol. 212 (4-5). – P. 381–416.
481. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial [Text] / C. E. Brightling, [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P. 1480–1485.
482. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / C. E. Brightling, [et al.] // *Thorax*. – 2005. – Vol. 60. – P. 193–198.
483. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis [Text] / E. Pizzichini, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 158. – P. 1511–1517.
484. Sputum inflammation predicts exacerbations after cessation of inhaled corticosteroids in COPD [Text] / J. J. Liesker, [et al.] // *Respir. Med.* – 2011. – Vol. 105. – P. 1853–1860.
485. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid

- treatment [Text] / R. Leigh, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 964–971.
486. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Official statement of the American Thoracic Society [Text] / B. Celli, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 152. – P. S77–S120.
487. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper [Text] / B. R. Celli, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 23 (6). – P. 932–946.
488. Starosta, V. Oxidative damage to surfactant protein D in pulmonary diseases [Text] / V. Starosta, M. Griese // *Free Radic. Res.* – 2006. – Vol. 40. – P. 419–425.
489. Steer, J. Predicting outcomes following hospitalization for acute exacerbations of COPD [Text] / J. Steer, G. J. Gibson, S. C. Bourke // *Q. J. Med.* – 2010. – Vol. 103 – P. 817–829
490. Stockley, R. A. α 1-antitrypsin: a polyfunctional protein? [Text] / Robert A Stockley // *The Lancet Respir.* – 2015. – Vol. 3. – P. 341–343.
491. Stoller, J. Clinical manifestations, diagnosis, and natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency [Electronic resource] / J. K. Stoller, P. J. Barnes, H. Hollingsworth // Available at: <http://www.uptodate.com/contents/topic.do?topicKey=PULM/1464#>
492. Sullivan, S. D. The economic burden of COPD [Text] / S. D. Sullivan, S. D. Ramsey, T. A. Lee // *Chest.* – 2000. – Vol. 117. – P. 5S–9S.
493. Surfactant protein D (SP-D) serum levels in patients with acquired pneumonia [Text] / R. Leth-Larsen, [et al.] // *Clin. Immun.* – 2003. – Vol. 108. – P. 29–37.
494. Surfactant protein D, a mediator of innate lung immunity, alters the products of nitric oxide metabolism [Text] / E. N. Atochina, [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2004. – Vol. 30. – P. 271–279.

495. Surfactant protein-D regulates surfactant phospholipid homeostasis in vivo [Text] / T. R. Korfagen, [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – P. 28438–28443.
496. Survival and FEV₁ decline in individuals with severe deficiency of α 1-antitrypsin. The alpha-1-antitrypsin deficiency registry study group [Text] / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 158 (1). – P. 49–59.
497. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / John R. Hurst [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1128–1138.
498. Symposium on emphysema and chronic bronchiolitis [Text] / R. S. Mitchell [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1959. – Vol. 80 (Suppl). – P. 1–213.
499. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. G. N. Agustí, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21. – P. 347–360.
500. Systemic effects of COPD [Text] / Marc Decramer, Fernando De Benedetto, Adriana Del Ponte, Stefano Marinari // *Respir. Med.* – 2005. – Vol. 99. – P. S3–S10.
501. Systemic impairment in relation to disease burden in patients with moderate COPD eligible for a lifestyle program. Findings from the INTERCOM trial [Text] / C. R. van Wetering, [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruc. Pulm. Dis.* – 2008. – Vol. 3 – P. 443–451.
502. Systemic inflammatory markers in COPD: results from the Bergen COPD Cohort Study [Text] / T. M. L. Eagan, [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2010. – Vol. 35. – P. 540–548.
503. The biology of nitrogen oxides in the airways [Text] / B. Gaston, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 149. – P. 538–551.
504. The BODE index after lung volume reduction correlates with survival in COPD [Text] / S. Imfeld, [et al.] // *Chest.* – 2006. – Vol. 129. – P. 835–836.
505. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / B. R. Celli, [et al.] //

- N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1005–1012.
506. The effect of pulmonary impairment on all-cause mortality in a national cohort [Text] / K. M. Bang, P. J. Gergen, R. Kramer, B. Cohen // Chest. – 1993. – Vol. 103 (2). – P. 536–540.
507. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial [Text] / N. R. Anthonisen, [et al.] // Ann. Intern. Med. – Vol. 142 (4). – P. 233–239.
508. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction: a clinicopathological study of patients in London and Chicago [Text] / B. Burrows [et al.] // Lancet. – 1966. – Vol. 16. – P. 830–835.
509. The impact on risk-factor analysis of different mortality outcomes in COPD patients [Text] / A. Faustini, [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 32 (3). – P. 629–636.
510. The intrauterine expression of surfactant protein D in the terminal airways of human fetuses compared with surfactant protein A [Text] / K. Mori, [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2002. – Vol. 161 (8). – P. 431–434.
511. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / K. Marquis, [et al.] // J. Cardiopulm. Rehabil. – 2005. – Vol. 25 – P. 226–232.
512. The modified BODE index: validation with mortality in COPD [Text] / C. G. Cote, [et al.] – Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 32. – P. 1269–1274.
513. The promotion of patent airways and inhibition of antigen-induced bronchial obstruction by endogenous nitric oxide [Text] / M. G. Persson, [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 1995. – Vol. 116. – P. 2957–2962.
514. The relationship between BODE index and quality of life, CRP, TNF- α , Il-8 in COPD patients [Text] / Nuran Sarioglu, [et al.] / 18th ERS Annual Congress : Abstracts. – Berlin, Germany, October 4–8, 2008. – P. 76s.
515. The relationship between fat-free mass index and pulmonary hyperinflation in COPD patients [Text] / Leonardo Silveira, [et al.] // Respirology. – 2014. –

Vol. 19.– P. 1204–1208.

516. The role of dendritic cells in the pathogenesis of COPD: liaison officers in the front line [Text] / G. R. Van Pottelberge, [et al.] // COPD. – 2009. – Vol. 6. – P. 284–290.
517. The significance of morphologic chronic hyperplastic bronchitis [Text] / R. S. Mitchell [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. –1966. – Vol. 93. – P. 720–729.
518. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population [Text] / C. M. Fletcher, [et al.]. – Br. Med. J. – 1959. – Vol. 2. – P. 257–266.
519. The UK National Chronic Obstructive Pulmonary Disease Resources and Outcomes Project: a feasibility study of large-scale clinical service peer review [Text] / C. M. Roberts, [et al.] // J. Eval. Clin. Pract. – 2010. – Vol. 16 (5). – P. 927–932.
520. Tiffeneau R., Air circulant et air captif dans l'exploration de la fonction ventilatrice pulmonaire [Text] / R. Tiffeneau, A. F. Pinelli // Paris. Med. – 1947. – Vol. 133. – P. 624–628.
521. Tissue distribution of surfactant proteins A and D in the mouse [Text] / J. Akiyama, [et al.] // J. Histochem. Cytochem. – 2002. – Vol. 50. – P. 993–996.
522. Transcutaneous oxygen saturation and carbon dioxide tension during meals in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. M. W. J. Schols, [et al.] // Chest. – 1991. – Vol. 100. – P. 1287–1292.
523. Trends in hospital admissions for acute exacerbation of COPD in Spain from 2006 to 2010 [Text] / J. de Miguel-Díez, [et al.] // Respir. Med. – 2013. – Vol. 107. – P. 717–723.
524. Tsai, C. L. The role of body mass index in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / C. L. Tsai, C. A. Camargo Jr. // Emerg. Med. J. – 2009. – Vol. 26 (10). – P. 701–705.
525. Underweight as a risk factor for respiratory death in the Whitehall cohort

- study: exploring reverse causality using a 45-year follow-up [Text] / M. Kivimäki, [et al.] // *Thorax*. – 2016. – Vol. 71. – P. 84–85.
526. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. R. Hurst, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174. – P. 867–874
527. Users' guides to the medical literature: Applying clinical trial results : A How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points [Text] / H. C. Bucher [et al.] // *J. A. M. A.* . – 1999. – Vol. 282 (8). – P. 771–778.
528. Validation of the COPD severity score for use in primary care: the NEREA study [Text] / M. Miravittles, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 519–527.
529. Vestbo J., Chronic obstructive pulmonary disease biomarker(s) for disease activity needed – urgently [Text] / J. Vestbo, S. Rennard // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 863–864.
530. Vestbo, J. The TORCH (towards a revolution in COPD health) survival study protocol [Text] / J. Vestbo // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24. – P. 206–210.
531. Vidal, R. Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency [Text] / R. Vidal // *Am. J. Resp. Critic. Care Med.* – 2003. – Vol. 168. – P. 818–900.
532. Wagner, P. D. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD [Text] / P. D. Wagner // *Eur. Respir. J.* – 2000 – Vol 31 (3) – P. 492–501.
533. Wang, Q. Outcomes and health-related quality of life following hospitalization for an acute exacerbation of COPD. [Text] / Q. Wang J. Bourbeau // *Respirology*. – 2005. – Vol. 10. – P. 334–340.
534. Wedzicha, J. A. GOLD and ABCD – a good start, but now for evidence? [Text] / J. A. Wedzicha // *Lancet Respir. Med.* – 2013. – Vol. 1 (1). – P. 4–5.
535. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive

- pulmonary disease [Text] / A. M. Schols, J. Slangen, L. Volovics, E. F. Wouters // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157. – P. 1791–1797.
536. Wouters, E. F. M. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / E. F. M. Wouters // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2005. – Vol. 2. – P. 26–33.
537. Wouters, E. F. M. Chronic obstructive pulmonary diseases: Systemic effects of COPD [Text] / E. F. M. Wouters // *Thorax.* – 2002. – Vol. 57. – P. 1067–1070.
538. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [Text] / T. Vos, [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380 (9859). – P. 2163–2196.
539. Yoshida, M. Surfactant protein D regulates NF- κ B and matrix metalloproteinase production in alveolar macrophages via oxidant-sensitive pathways [Text] / M. Yoshida, T. R. Korfagen, J. A. Whitsett // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 7514–7519.
540. Zietkowski, Z. The influence of inhaled corticosteroids on exhaled nitric oxide in stable chronic obstructive pulmonary disease [Text] / Z. Zietkowski, I. Kucharewicz, A. Bodzenta-Lukaszyk // *Respir. Med.* – 2005. – Vol. 99. – P. 816–824.
541. Zung, W. W. A self-rating depression scale [Text] / W. W. Zung // *Archives of General Psychiatry.* – 1965. – Vol. 12. – P. 63–70.