

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І
ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ім. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

КОВАЛЬ ДАР'Я СЕРГІЇВНА

УДК 616.24-007.272-036.1-002.17-085

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

14.01.27 – пульмонологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Київ – 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Державному закладі «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

Науковий керівник

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор

Перцева Тетяна Олексіївна,

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», ректор, професор кафедри внутрішньої медицини 1

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Мостовой Юрій Михайлович,

Державний вищий навчальний заклад Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини

доктор медичних наук, професор

Пристапа Людмила Никодимівна,

Медичний інститут Сумського державного університету, завідувач кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти

Захист відбудеться «27» травня 2019 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

Автореферат розісланий «26» квітня 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В основі сучасної концепції патогенезу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) знаходиться персистуюче хронічне запалення, яке призводить до фіброзу та структурних змін бронхіальної стінки. Одним із клінічних ефектів хронічної запальної реакції та ремоделювання є незворотна бронхіальна обструкція (Яшина Л. О., 2013; Островський М. М., 2016; Фещенко Ю. І., 2017).

Клінічні прояви ХОЗЛ варіабельні, обумовлені взаємодією складного спектру патологічних легеневих і системних ефектів (Фещенко Ю. І., 2010; Мостовий Ю. М., 2011). Таким чином на етапах спостереження хворих на ХОЗЛ недостатньо оцінки лише клінічних симптомів та параметрів вентиляційної функції легень, адже вони не завжди в повній мірі відображають тяжкість перебігу хвороби (Bakke P. S., 2011; Vestbo J., 2014). У зв'язку з цим необхідні нові стратегії ведення хворих на ХОЗЛ, не тільки для виявлення особливостей перебігу захворювання, але і для розробки індивідуальних програм лікування.

На сучасному етапі оцінка біологічних маркерів є новим інструментом для ведення хворих на ХОЗЛ. Визначення рівня маркерів системного запалення має велике значення для вибору терапії хворим на ХОЗЛ (Peter J Barens, 2003; 2014). Особливу увагу необхідно приділити вивченню неінвазивних сироваткових біомаркерів, які достовірно визначаються в крові і є доступними у практиці лікаря.

У сучасній пульмонології не втрачає своєї актуальності вивчення рівнів маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ, для моніторингу прогресування хвороби, оцінки впливу терапевтичного втручання (Перцева Т. А., 2007; 2009). Найбільш вивченим маркером при ХОЗЛ на даний час є С-реактивний протеїн (С-РП). Це гострофазовий білок, який тісно пов'язаний з запаленням в дихальних шляхах (Jones P. V., 2006; Karadag F., 2008; Man S. F., 2008; Koutsokera A., 2012). С-РП легко виміряти, його рівень підвищується при ХОЗЛ незалежно від інших факторів, таких як куріння та супутні захворювання (Agusti A., 2012).

Сироватковий амілоїд А (САА), як і С-РП, відноситься до найбільш чутливих реактантів гострої фази (Sabe S. A., 2008; Sukkar M. B., 2012). Є дані, що у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу концентрація САА підвищується в 1,5-3 рази, а за умов загострення – у 5-10 разів вище, ніж С-РП тому він має переваги над С-РП при моніторингу захворювань з низьким рівнем запалення (Smith D. J., 2011; Targonska Stwpmiak B., 2014). За даними світової літератури, перспективним напрямом досліджень є вивчення можливості використання визначення сироваткових рівнів САА для оцінки ефективності протизапальної терапії у хворих на ХОЗЛ.

Інтерес також становить можливість неінвазивної діагностики фіброзування легеневої тканини та ремоделювання бронхіальної стінки за допомогою сироваткових маркерів. Одним з них є трансформуючий фактор росту β_1 (ТФР- β_1). Це один з найбільш універсальних цитокінів, який впливає на процеси проліферації фібробластів, синтез компонентів екстрацелюлярного матриксу, кооперацію клітин запалення, сприяє новоутворенню сполучної тканини і судин, тим самим стимулюючи зміну структури стінки бронха та її ремоделювання (Rory E. Morty, 2009, Mak C. W., 2009, Yang Y. C., 2012). Морфологічна перебудова у стінці бронха

призводить до появи частково оборотної або незворотної обструкції дихальних шляхів, що лежить в основі патогенезу ХОЗЛ. У одному з досліджень показано, що рівень ТФР- β_1 у хворих на ХОЗЛ, які курили був вищим в епітелії бронхіол та плазмі крові порівняно зі здоровими курцями та негативно корелював з рівнем ОФВ₁ (Mak C. W., 2009).

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

Усе вищезазначене й обґрунтовує актуальність обраної теми дисертації.

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

Дисертація є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини 1 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» «Визначення особливостей клініки, діагностики, лікування та медичної реабілітації хворих при захворюваннях бронхолегеневої системи», № державної реєстрації 0114U005305.

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

Завдання дослідження:

- 1) визначити сироватковий рівень С-РП у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу та встановити взаємозв'язок рівня маркеру з клініко-функціональними показниками хворих;
- 2) визначити рівень САА у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу та встановити взаємозв'язок рівня маркеру з клініко-функціональними показниками хворих;
- 3) визначити сироватковий рівень ТФР- β_1 у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу та вивчити його зв'язок з анамнестичними та клініко-функціональними показниками;
- 4) вивчити взаємозв'язок між рівнями маркерів системного запалення (С-РП, САА) та рівнем профібротичного цитокіну (ТФР- β_1) у хворих на ХОЗЛ;
- 5) вивчити взаємозв'язок між рівнями маркерів системного запалення (С-РП, САА), рівнем профібротичного цитокіну (ТФР- β_1) та клінічним перебігом захворювання, ступенем вентиляційних порушень;
- 6) вивчити динаміку рівнів маркерів системного запалення (С-РП, САА) та рівня ТФР- β_1 на тлі базисної терапії ХОЗЛ.

Об'єкт дослідження: хронічне обструктивне захворювання легень.

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

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

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено наявність комплексного взаємозв'язку між маркерами системного запалення (С-РП, САА), профібротичним цитокіном ТФР- β_1 , виразністю симптомів захворювання та

показниками вентиляційної функції легень, хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу.

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

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

Запропоновано використання рівнів $\text{ТФР-}\beta_1$, САА та СРП як додаткових критеріїв тяжкості перебігу ХОЗЛ.

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

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

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

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

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

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

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

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведений інформаційно-патентний пошук, аналіз наукової літератури, що дозволило визначити напрям дослідження, сформулювати мету, задачі дослідження; проведений відбір хворих. Особисте спостереження ґрунтувалось на ретельному вивченні та аналізі клінічних даних хворих, у тому числі і у динаміці, проведенні усіх функціональних досліджень, анкетуванні досліджуваних для визначення рівня їх якості життя та виконанні проби з фізичним навантаженням для оцінки фізичних можливостей

пацієнтів, заборі крові для виконання лабораторних досліджень по оцінці виразності системного запалення. Автором особисто статистично оброблена база даних, проведений аналіз та узагальнення отриманих результатів досліджень. Автором написані усі розділи дисертаційної роботи, підготовлені до друку наукові праці та забезпечено їх впровадження у практику охорони здоров'я. Разом з науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Не використовувались розробки та ідеї співавторів публікацій.

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

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 151 сторінці друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій та переліку літератури, що містить 172 посилання на 22 сторінках, з яких 21 – вітчизняних та 151 – іноземних. Робота ілюстрована 31 таблицею та 13 рисунками.

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

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

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

На першому етапі дисертаційної роботи проводилося проспективне дослідження щодо визначення рівня С-РП у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу.

На другому етапі проводилось вивчення рівня маркера системного запалення (САА) та рівня профібротичного цитокіну (ТФР- β_1) у хворих на ХОЗЛ та їх динаміки на тлі базисної терапії.

До основної групи увійшло 85 хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу (вік – $63,3 \pm 0,8$) року, чоловіків – 74 (87,1 %), жінок – 11 (12,9 %). Підгрупу 1 склали 37 хворих з нетяжким перебігом хвороби клінічних груп А і В (за класифікацією ХОЗЛ (2013 р.), (середній вік ($62,9 \pm 1,3$) року, рівень постбронходилятаційного об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ_{1пост}) – ($67,2 \pm 1,8$) % належн.); підгрупу 2 склали 45 хворих на ХОЗЛ з тяжким перебігом хвороби (хворі клінічних груп С і D) (середній вік ($64,2 \pm 2,1$) року, рівень ОФВ_{1пост} – ($43,2 \pm 1,4$) % належн. ($p = 0,001$)).

На другому етапі дослідження, з метою динамічного спостереження на тлі лікування, було виділено підгрупу D, яку склали 37 хворих основної групи (12 хворих із підгрупи 1 та 25 хворих із підгрупи 2). Хворі підгрупи D були

обстежені двічі: на етапі включення (візит 1) та через 3 місяці на тлі отримуваної терапії (візит 2). За віком і статтю підгрупа D була репрезентативною вибіркою основної групи ($p = 0,064$, $p = 0,141$ відповідно).

У залежності від прийому базисної терапії хворі підгрупи D були розподілені на дві підгрупи: підгрупу 1D склали 23 хворих (чоловіків – 21 (91,3 %), жінок – 2 (8,7 %), середній вік становив $63,2 \pm 1,1$ року, які тривало приймали базисну терапію (18 (78,2 %) хворих приймали комбінацію інгаляційного кортикостероїду (ІГКС) з бета-2 агоністом тривалої дії (БАТД) (сальметерол/флутиказон 50/250 мкг по одній інгаляційній дозі двічі на добу), 3 (13 %) хворих приймали холінолітик тривалої дії (тіотропію бромід у дозі 18 мкг один раз на добу), 2 (8,8 %) хворих приймали БАТД (формотеролу фумарат 12 мкг по одній інгаляційній дозі 2 рази на добу); підгрупу 2D – 14 хворих (чоловіків було 12 (85,7 %), жінок – 2 (14,3 %) ($p = 0,863$ порівняно з хворими підгрупи 1) середній вік становив $64,2 \pm 1,8$ роки ($p = 0,734$ порівняно з хворими підгрупи 1), які отримували лише бета-агоніст короткої дії (сальбутамол 100 мкг по дві інгаляційні дози за потребою).

Хворим підгрупи 2D на візиті 1 була призначена терапія відповідно до тяжкості перебігу ХОЗЛ.

Формулювання клінічних діагнозів ХОЗЛ проводили згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р.

Контрольну групу, для порівняння рівнів маркерів – сироваткового амілоїду А (САА), С-реактивного протеїну (С-РП) та трансформуючого фактора росту- β_1 (ТФР- β_1), склали 10 практично здорових осіб, співставних за віком і статтю з хворими основної групи ($p > 0,05$).

На проведення усіх досліджень отримувалась інформована згода обстежених.

Загальноклінічні методи досліджень включали збір анамнестичних даних, скарг, у тому числі за допомогою опитувальників (виразність задишки – за шкалою задишки Британської медичної дослідницької ради (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC)); виразність кашлю й кількості мокротиння – за шкалами В. М. Савченка (2001); виразність симптомів ХОЗЛ в цілому – за тестом оцінки ХОЗЛ (COPD Assesment Test (CAT)) та респіраторним опитувальником госпіталю Святого Георгія (SGRQ) «домен симптоми», клінічним опитувальником з ХОЗЛ (Clinical COPD Questionnaire (CCQ) «домен симптоми»); даних антропометричного й фізикального обстеження, результатів лабораторних та інструментальних методів.

Наявність та виразність вентиляційних порушень оцінювали за допомогою комп'ютерної спірометрії на апараті «MasterScreen Body/Diff» («Erich Jaeger», Німеччина). Визначали рівні форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) та ОФВ₁ до й після проби з бронхолітиком (ОФВ_{1пре}, ОФВ_{1пост}) та співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ.

Толерантність до фізичного навантаження оцінювали за 6-хвилинним тестом з ходьбою (6-ХТХ). Насиченість крові киснем (рівень SpO₂) визначали методом пульсоксиметрії; рівень С-РП визначали імунотурбодиметричним методом; рівні САА та ТФР- β_1 – методом імуноферментного аналізу.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного продукту «STATISTICA 6.1» («StatSoftInc.», серійний № AGAR909E415822FA).

Статистичні методи включали параметричні й непараметричні. Для визначення категорій хворих на ХОЗЛ з переважанням процесів фіброзування чи запалення використовувався кластерний аналіз. Різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Проведений нами аналіз показав, що у хворих основної групи рівень С-РП був вищим, ніж у осіб контрольної групи, і становив 4,4 [3,7– 6,8] мг/л та 3,3 [2,9– 3,9] мг/л відповідно ($p=0,011$), що вказує на активацію системної запальної відповіді у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу.

У хворих з нетяжким перебігом рівень С-РП становив 4,1 [3,7–6,5] мг/л і не відрізнявся від показника у осіб контрольної групи ($p = 0,207$). У підгрупі хворих з тяжким перебігом хвороби рівень С-РП становив 5,1 [4,7–9,5] мг/л та був вищим порівняно з цим показником у хворих з нетяжким перебігом ХОЗЛ ($p = 0,009$) та осіб контрольної групи ($p = 0,001$).

Рівень С-РП у хворих на ХОЗЛ залежав від кількості загострень за минулий рік ($r = 0,268$; $p = 0,021$): хворі з двома і більше загостреннями за минулий рік мали вищий рівень С-РП (4,8 [3,7– 6,8] мг/л) порівняно з хворими, які перенесли одне або не перенесли жодного загострення протягом минулого року (4,1 [3,5– 5,1] мг/л; $p = 0,032$). Найвищий рівень С-РП мали хворі, які перенесли хоча б одне загострення, що потребувало госпіталізації (11,3 [10,9– 16,6]; $p = 0,001$).

Рівень С-РП корелював з високою виразністю симптомів у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ за результатами усіх анкет (виразність кашлю, бали ($r = 0,404$, $p = 0,014$); кількість мокротиння бали ($r = 0,337$, $p = 0,044$); кількість балів за САТ ($r = 0,386$; $p = 0,019$); CCQ (домен «симптоми») ($r = 0,359$, $p = 0,031$); SGRQ (домен «симптоми») ($r = 0,441$, $p = 0,006$), крім mMRC ($r = 0,142$, $p = 0,196$). У хворих з нетяжким перебігом ХОЗЛ кореляційного зв'язку між цими показниками не спостерігалось.

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

Щодо рівня сатурації кисню у обстежених хворих на ХОЗЛ, то було встановлено, що рівень С-РП був пов'язаний з рівнем сатурації лише після фізичного навантаження ($r = -0,279$, $p = 0,043$). Крім того у підгрупі з тяжким перебігом ХОЗЛ був виявлений зворотній зв'язок між рівнем ОФВ₁ та С-РП ($r = -0,286$, $p = 0,012$), тоді як при нетяжкому перебігу хвороби цієї закономірності не встановлено.

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

У хворих підгрупи D досліджувані маркери були достовірно вищими, ніж у осіб контрольної групи. Так, рівень С-РП у хворих підгрупи D склав

5,3 [3,9– 11,4] мг/л ($p = 0,012$) порівняно з рівнем С-РП у осіб контрольної групи). Рівень САА загалом у хворих підгрупи D становив 325,3 [232,9– 822,4] ($p = 0,001$ порівняно з рівнем у осіб контрольної групи). Тобто, підвищені рівні САА та С-РП підтверджують активацію системної запальної відповіді у стабільних хворих на ХОЗЛ.

Щодо кількості загострень за минулий рік, то в цілому по підгрупі D кореляційного зв'язку між рівнем САА та кількістю загострень за минулий рік встановлено не було ($r = 0,106$, $p = 0,924$). Рівень САА у хворих з 0– 1 та з 2 і більше загостреннями за минулий рік не відрізнявся та становив 236,6 [200,2– 374,7] нг/мл і 272,2 [195,5– 671,8] нг/мл відповідно ($p = 0,649$). Проте, у хворих, які перенесли загострення, що потребувало госпіталізації, рівень САА становив 4583,3 [4559,5– 4910,7] нг/мл і був значно вищим порівняно з хворими, які перенесли загострення без госпіталізації ($p = 0,001$). Хоча, рівень САА загалом не залежав від кількості загострень за минулий рік, проте, ймовірно, рівень маркеру може бути предиктором тяжкості загострення у хворих на ХОЗЛ, які потребують госпіталізації.

Було визначено наявність достовірного зв'язку між рівнем САА та кількістю балів за САТ у хворих підгрупи D ($r = 0,330$, $p = 0,045$).

Аналіз зв'язку виразності клінічних симптомів ХОЗЛ, за результатами стандартизованих опитувальників, з рівнем САА показав, що кореляційний зв'язок було встановлено лише з кількістю балів за САТ та рівнем САА у хворих серед хворих підгрупи D ($r = 0,330$, $p = 0,045$).

Крім того, рівень САА був пов'язаний зі ступенем вентиляційних порушень. Так, між рівнем маркеру запалення та рівнем ОФВ₁ було встановлено зворотній кореляційний зв'язок ($r = -0,406$, $p = 0,013$).

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

Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ рівень ТФР- β_1 в цілому по підгрупі D був у 3,6 рази вищий, ніж у осіб контрольної групи, і становив 9541,9 [4294,3– 16269,5] пг/мл на відміну від 2620,5 [2267,7– 2976,2] пг/мл у здорових ($p = 0,001$).

На відміну від маркерів запалення, рівні яких не були пов'язані з рівнем тютюнового навантаження, між сироватковим рівнем ТФР- β_1 та індексом пачка-рік у хворих на ХОЗЛ був визначений позитивний кореляційний зв'язок ($r = 0,441$, $p = 0,024$). Це вказує на вплив тривалості куріння на процеси фіброзування. Рівень маркеру був майже вдвічі вищим у хворих, які тривало курили, порівняно з хворими, які ніколи не курили. Так, рівень маркеру у курців та екскурсів становив 8146,6 [5714,9– 16153,8] нг/мл, у осіб які ніколи не курили – 4294,3 [4293,7– 4637,1] нг/мл ($p = 0,013$). Що також підтверджує вплив куріння на рівень ТФР- β_1 у хворих на ХОЗЛ.

Між кількістю загострень за минулий рік та рівнем ТФР- β_1 встановлений негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,378$, $p = 0,029$). Ці дані, ймовірно, свідчать про переважання процесів запалення у хворих з більшою кількістю загострень.

Взаємозв'язку рівня ТФР- β_1 з виразністю клінічних симптомів ХОЗЛ встановлено не було за жодною з використаних анкет.

Рівень ТФР- β_1 був пов'язаний негативним кореляційним зв'язком середньої

сили з показником приросту ОФВ₁ після бронходилатацийного тесту ($r = -0,406$; $p = 0,012$). Отже, високий сироватковий рівень ТФР- β_1 може відображати виразність незворотного компонента бронхообструкції у хворих на ХОЗЛ.

Рівні САА та ТФР- β_1 були проаналізовані у залежності від ступеню вентиляційних порушень. Так, у хворих з I ступенем вентиляційних порушень рівні САА та ТФР- β_1 були найнижчими (САА – $225,6 \pm 42,5$ нг/мл, ТФР- β_1 – $4456,8 \pm 678,6$ пг/мл), при II ступені вони мали лише тенденцію до підвищення (САА – $384,9 \pm 86,6$ нг/мл, ТФР- β_1 – $6432,2 \pm 361,1$ пг/мл), при III ступені рівень маркера запалення досяг найвищих показників ($1251,6 \pm 326,1$ нг/мл, ТФР- β_1 – $9434,6 \pm 674,4$ пг/мл), а у хворих з IV ступенем вентиляційних порушень спостерігалися найвищі значення маркера фіброзування та низькі рівні маркера запалення (САА – $207,1 \pm 23,35$ нг/мл, ТФР- β_1 – $20017,5 \pm 1137,8$ пг/мл). Ці дані демонструють, що у хворих з II та III ступенями вентиляційних порушень активується системний запальний процес, а у хворих з IV ступенем вентиляційних порушень більш виразними стають процеси фіброзування.

Зважаючи на те, що, з одного боку, обстежені хворі мали різні рівні маркерів системного запалення, а з іншого боку рівня профібротичного цитокіну, а також різний ступінь порушення вентиляційної функції легень, для узагальнення отриманих даних був проведений кластерний аналіз, до якого були включені усі хворі підгрупи D. За методом ієрархічної деревоподібної кластеризації було побудоване ієрархічне кластерне дерево та визначена оптимальна кількість кластерів – їх повинно бути два (рис. 1).

Алгоритм кластеризації дозволив знайти два кластери з максимальною різницею між показниками за параметрами: кількість загострень за минулий рік, виразність задишки за шкалою mMRC, виразність кашлю, кількість мокротиння, бальна оцінка за опитувальниками CAT, CCQ (домен «симптоми»), CCQ та SGRQ (домен «симптоми»), показник 6-ХТХ, рівні ОФВ₁ та ФЖЄЛ, приріст ОФВ₁, рівні маркерів системного запалення (САА, СРП) та ТФР- β_1 (рис. 2).

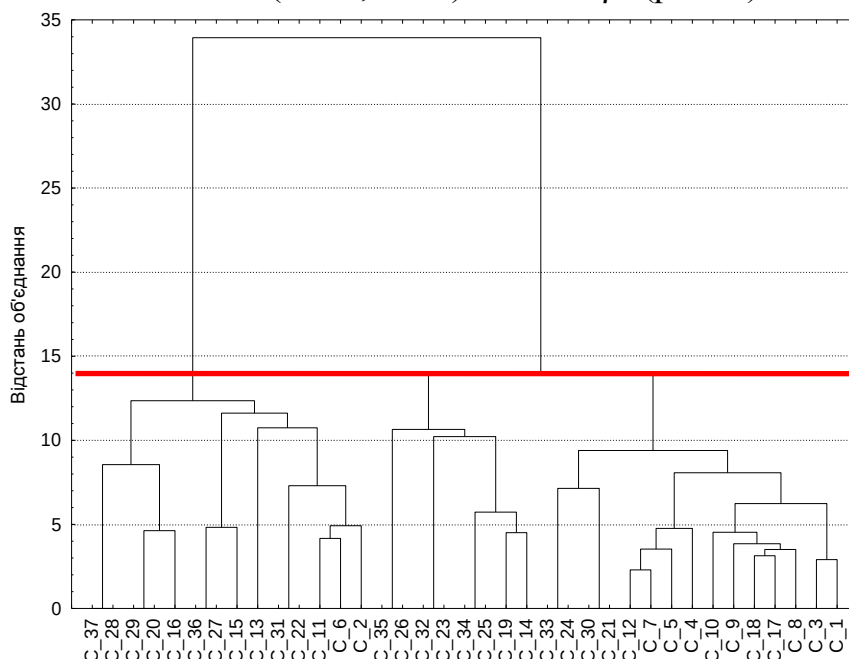


Рис. 1. Ієрархічне кластерне дерево

Результати ієрархічного кластерного аналізу були підтверджені методом k-

середніх, що вказує на стійкість знайденого кластерного рішення. За даними дисперсійного аналізу показана достовірна відмінність ($p < 0,05$) між виділеними кластерами для усіх проаналізованих змінних.

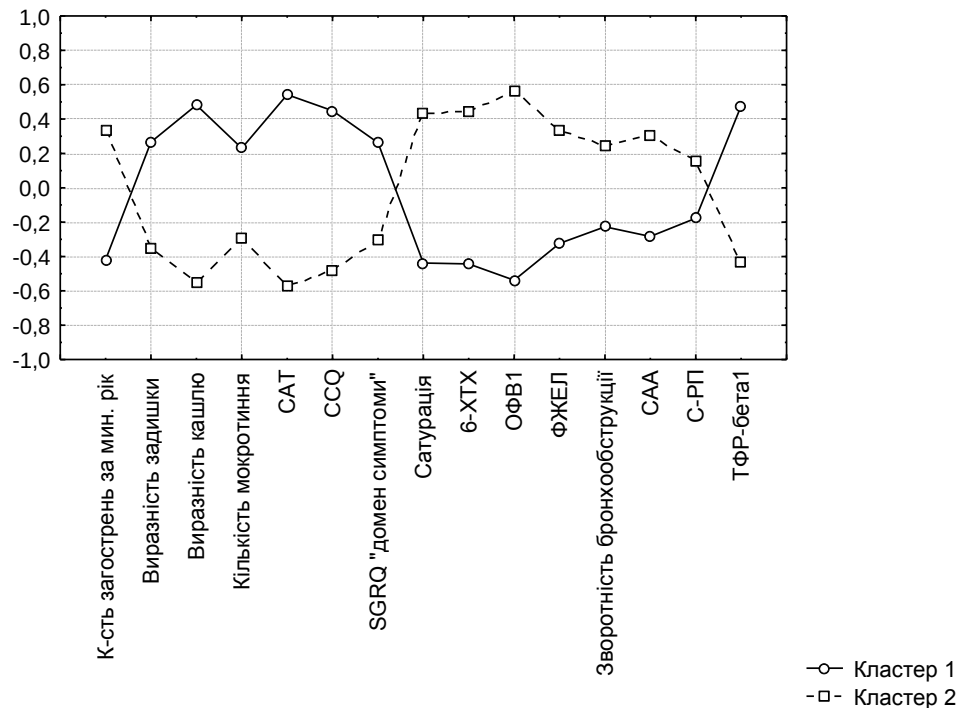


Рис. 2. Кластери хворих на ХОЗЛ

Хворі, що увійшли до обох кластерів, мали аналогічний вік та стать, оскільки практично усі хворі на ХОЗЛ – це здебільшого чоловіки старшої вікової категорії. Проте, за клініко-функціональними параметрами та рівнями біомаркерів вони суттєво відрізнялись. Так, хворі кластеру 1 мали меншу тривалість захворювання, меншу кількість загострень за минулий рік, вдвічі вищу виразність симптомів (виразність кашлю, кількість мокротиння, виразність задишки за шкалою mMRC ($p = 0,025$), виразність симптомів за анкетами CAT ($p = 0,021$), CCQ ($p = 0,020$) та SGRQ (домен «симптоми») ($p = 0,040$)), достовірно нижчі рівні функціональних показників (ОФВ₁ ($p = 0,009$), ФЖЕЛ ($p = 0,015$), приріст ОФВ₁ ($p = 0,000$), SpO₂ ($p = 0,010$), толерантність до фізичного навантаження за 6-ХТХ ($p = 0,011$)), рівні маркерів системного запалення були у 2,5 рази вищими у хворих кластеру 2 порівняно з кластером 1 (С-РП ($p = 0,006$), САА ($p = 0,017$)). Рівень ТФР- β_1 навпаки, у хворих кластеру 1 був удвічі вищим ніж у хворих кластеру 2 ($p = 0,002$).

За результатами кластерного аналізу були виділені дві когорти хворих: одна – з високою виразністю симптомів, низькими функціональними показниками (ОФВ₁ $\leq 50\%$ належної величини), низькими рівнями маркерів системного запалення та високим рівнем ТФР- β_1 ; інша когорта – з низькою виразністю симптомів, високими функціональними показниками ХОЗЛ (ОФВ₁ $\geq 50\%$ належної величини), високими рівнями маркерів системного запалення та низьким рівнем ТФР- β_1 .

При оцінці діагностичної значущості рівнів маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ у динаміці їх спостереження на тлі отримуваної медикаментозної

терапії встановлено, що за 3 місяці спостереження (на візиті 2) рівень С-РП в цілому у хворих достовірно знизився порівняно з початковими показниками (рис. 3).

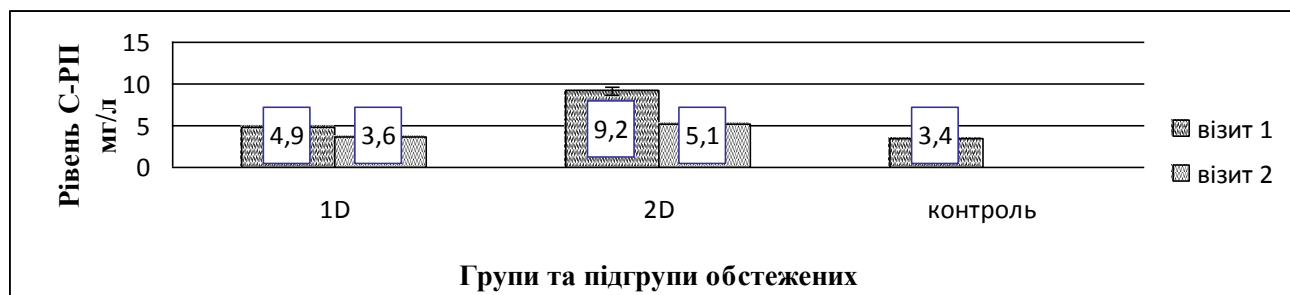


Рис. 3. Динаміка рівня С-РП у обстежених хворих

У хворих підгрупи 1D (тривало приймали, базисну терапію) рівень С-РП у динаміці достовірно не змінився та не відрізнявся від цього показника у осіб контрольної групи ($p = 0,432$), (див. рис. 3).

У хворих підгрупи 2D (приймали базисну терапію лише 3 місяці), рівень С-РП достовірно знизився порівняно з початковим показником ($p = 0,026$), проте не досяг рівня цього показника у осіб контрольної групи ($p = 0,012$) (див. рис. 3).

За даними дослідження на відміну від рівня С-РП, значущої динаміки змін рівня САА у хворих підгрупи 1D виявлено не було. Рівень САА, хоча суттєво і не знизився, проте досяг рівня цього показника у осіб контрольної групи ($p = 0,241$) (рис. 4). У хворих підгрупи 2D за три місяці спостереження рівень САА знизився більш ніж удвічі ($p = 0,026$) від початкового показника, проте не досяг рівня САА у осіб контрольної групи ($p = 0,014$). Враховуючи отримані дані, варто відмітити, що показник САА набагато повільніше реагує на терапію, ніж С-РП. Отже оцінка рівня системного запалення лише за рівнем С-РП може бути недостатньою, оскільки при достовірному зниженні рівня С-РП, рівень САА залишається достовірно вищим ніж у осіб контрольної групи.

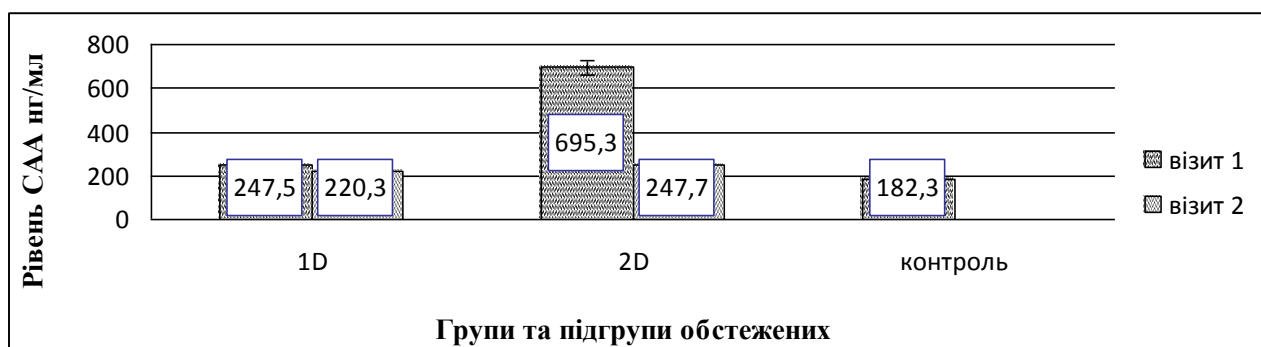


Рис. 4. Динаміка рівня САА у обстежених хворих.

Сироватковий рівень профібротичного цитокіну ТФР- β_1 у хворих підгрупи 1D на тлі лікування у динаміці не змінився ($p = 0,113$) та залишався вищим порівняно з цим показником у осіб контрольної групи ($p = 0,012$). У хворих підгрупи 2D на тлі зниження рівнів маркерів системного запалення рівень ТФР- β_1 навпаки підвищився, причому майже удвічі ($p=0,003$) (рис. 5).



Рис. 5. Динаміка рівня ТФР- β_1 у обстежених хворих

Отже, під впливом базисної терапії, яка включає ІГКС, рівні маркерів системного запалення суттєво знижуються, в той час, як рівень ТФР- β_1 навпаки зростає. Так, сироватковий рівень ТФР- β_1 може бути додатковим критерієм тяжкості перебігу захворювання, але не показником ефективності терапії.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне обґрунтування та запропоноване нове вирішення актуального наукового завдання – удосконалення ведення хворих на ХОЗЛ на основі визначення діагностичної значущості рівнів маркерів системного запалення (С-РП та САА) та рівня профібротичного цитокіну (ТФР- β_1), як на етапі оцінки стану пацієнта, так і на етапі медикаментозного лікування.

1. У хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу рівень С-РП підвищується вдвічі у порівнянні зі здоровими особами ($7,5 \pm 1,3$ мг/л та $3,7 \pm 0,1$ мг/л відповідно $p = 0,011$). При цьому у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ рівень С-РП вище, ніж у хворих з нетяжким перебігом ($9,3 \pm 2,1$ мг/л та $4,5 \pm 1,5$ мг/л відповідно, $p = 0,002$) і корелює з рівнем ОФВ₁ ($r = -0,463$, $p = 0,002$). Рівень С-РП корелює з кількістю загострень за минулий рік ($p = 0,011$).

2. Рівень САА у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу у 1,6 рази вищий, ніж у осіб контрольної групи ($p = 0,001$). Між рівнем САА та рівнем ОФВ₁ встановлено негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,406$; $p = 0,013$). Рівні маркерів системного запалення (САА та С-РП) пов'язані між собою прямим кореляційним зв'язком ($r = 0,489$; $p = 0,008$). Найвищі рівні С-РП та САА реєструються у хворих, які за минулий рік перенесли хоча б одне загострення ХОЗЛ, що потребувало госпіталізації.

3. Вміст ТФР- β_1 у сироватці крові хворих на ХОЗЛ у 3,6 рази вищий у порівнянні зі здоровими особами ($p = 0,001$). Рівень ТФР- β_1 достовірно підвищується зі збільшенням тютюнового навантаження за індексом пачка/рік ($r = 0,441$, $p = 0,024$). Між кількістю загострень за минулий рік та рівнем ТФР- β_1 встановлений негативний кореляційний зв'язок з ($r = -0,378$; $p = 0,029$). Сироватковий рівень ТФР- β_1 пов'язаний негативним кореляційним зв'язком з

показником приросту ОФВ_1 ($r = -0,462$; $p = 0,011$), і може відображати виразність незворотного компоненту бронхообструкції у хворих на ХОЗЛ.

4. У хворих з I ступенем вентиляційних порушень рівні САА та ТФР- β_1 найнижчі (САА – $225,6 \pm 42,5$ нг/мл, ТФР- β_1 – $4456,8 \pm 678,6$ пг/мл); при II ступені САА становить $384,9 \pm 86,6$ нг/мл, ТФР- β_1 – $6432,2 \pm 361,1$ пг/мл; при III ступені САА досягає найвищих значень і становить $1251,6 \pm 326,1$ нг/мл, ТФР- β_1 – $9434,6 \pm 674,4$ пг/мл; а у хворих з IV ступенем вентиляційних порушень спостерігаються найвищі значення профібротичного цитокіну та найнижчі рівні маркера запалення (САА – $207,1 \pm 23,3$, ТФР- β_1 – $20017,5 \pm 1137,8$). Отже, при IV ступені вентиляційних порушень найбільш значущими є процеси фіброзування.

5. Хворі з високою виразністю симптомів, низькими функціональними показниками ($\text{ОФВ}_1 \leq 50\%$ належної величини), мають низькі рівні маркерів системного запалення (С-РП та САА) та високий рівень ТФР- β_1 . Хворі на ХОЗЛ з низькою виразністю симптомів, високими функціональними показниками ($\text{ОФВ}_1 \geq 50\%$ належної величини) мають високі рівні маркерів системного запалення (С-РП та САА) та низький рівень ТФР- β_1 .

6. На тлі базисної терапії ХОЗЛ спостерігається достовірне зниження рівня С-РП порівняно з початковими показниками ($p = 0,001$). Рівень САА зменшується більш ніж удвічі, від початкового рівня, проте не досягає рівня цього показника у осіб контрольної групи ($p = 0,014$). Рівень ТФР- β_1 на тлі зниження рівнів маркерів системного запалення навпаки зростає ($p = 0,003$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ, крім виразності симптомів, кількості загострень за минулий рік, рекомендується додатково визначати рівні СРП, САА та ТФР- β_1 .

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

3. Для визначення виразності процесів фіброзування у хворих на ХОЗЛ рекомендується визначати рівень ТФР- β_1 , який є клінічно значущим при рівні $11802,2$ пг/мл.

ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

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

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

4. Перцева, Т. О. Сироватковий рівень трансформуючого фактора росту- β_1 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та його взаємозв'язок з клініко-функціональними показниками / Т. О. Перцева, Д. С. Михайліченко // Український пульмонологічний журнал. – 2016. – № 4. – С. 33–36.

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

6. Михайліченко, Д. С. Взаємозв'язок рівня С-реактивного протеїну з деякими клінічними особливостями ХОЗЛ / Михайліченко Д. С. // Актуальні питання внутрішньої медицини : тези наук. доп. наук.-практ. конф., (Дніпропетровськ, 18–19 трав. 2016 р.). – Дніпропетровськ, 2016. – С. 215.

7. Михайліченко, Д. С. Рівень системного запалення у хворих на ХОЗЛ в залежності від ступеня вентиляційних порушень / Д. С. Михайліченко // Терапевтичні читання: збірник тез наук.-практ. конф., (м. Івано-Франківськ, 6–7 жовтня 2016 р.). – Івано-Франківськ, 2016. – С. 316.

8. Михайліченко, Д. С. Трансформуючий фактор росту- β_1 як маркер незворотньої бронхообструкції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Д. С. Михайліченко // Актуальні питання внутрішньої медицини : тези наук. доп. наук.-практ. конф., (Дніпропетровськ, 17–18 трав. 2017 р.). – Дніпропетровськ, 2017. – С. 189.

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

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

АНОТАЦІЯ

Коваль Д. С. Диференційований підхід до терапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у залежності від рівнів маркерів фіброзування та запалення. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2019.

Робота присвячена удосконаленню принципів ведення хворих на ХОЗЛ з урахуванням рівнів маркерів системного запалення (САА, С-РП) та маркера фіброзування (ТФР- β_1), удосконаленню підходів до лікування хворих на ХОЗЛ з урахуванням тяжкості перебігу захворювання, виразності процесів фіброзування та запалення.

За даними дослідження у хворих на ХОЗЛ, навіть у стабільну фазу патологічного процесу, рівень С-РП вищий, ніж у здорових осіб. У хворих з тяжким

перебігом хвороби рівень С-РП був достовірно вищим порівняно з хворими з нетяжким перебігом і залежав від рівня ОФВ₁. Часті загострення ХОЗЛ у минулому році призводять до більш значного підвищення рівня С-РП, порівняно з хворими з нечастими загостреннями. Хворі з високою виразністю симптомів хвороби та зниженою толерантністю до фізичного навантаження мають високий рівень С-РП.

Проведений аналіз показав, що рівні маркерів САА та ТФР- β_1 у стабільну фазу патологічного процесу у хворих на ХОЗЛ вищі, ніж у здорових осіб та можуть бути додатковими критеріями тяжкості перебігу ХОЗЛ. Зв'язок з тяжкістю перебігу ХОЗЛ встановлено лише з рівнем САА. Високий сироватковий рівень ТФР- β_1 може відображати виразність незворотного компонента бронхообструкції у хворих на ХОЗЛ.

За результатами кластерного аналізу були виділені дві когорти хворих: одна – з високою виразністю симптомів, низькими функціональними показниками (ОФВ₁ $\leq$ 50% належної величини), низькими рівнями маркерів системного запалення та високим рівнем ТФР- β_1 ; інша когорта – з низькою виразністю симптомів, високими функціональними показниками ХОЗЛ (ОФВ₁ $\geq$ 50% належної величини), високими рівнями маркерів системного запалення та низьким рівнем ТФР- β_1 .

Для оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ, крім виразності симптомів, кількості загострень за минулий рік, рекомендується додатково визначати рівні СРП, САА та ТФР- β_1 .

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

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, сироватковий амیلлід А, С-реактивний протеїн, трансформуючий фактор росту- β_1 , системне запалення.

АННОТАЦИЯ

Коваль Д. С. Дифференцированный подход к терапии больных хроническим обструктивным заболеванием легких в зависимости от уровней маркеров фиброзирования или воспаления. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.27 – пульмонология. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2019.

Работа посвящена усовершенствованию принципов ведения больных ХОЗЛ с учетом уровней маркеров системного воспаления (САА, С-РП) и маркера фиброзирование (ТФР- β_1), усовершенствованию подходов к лечению больных ХОЗЛ с учетом тяжести течения заболевания, выраженности процессов фиброзирования и воспаления.

По данным исследования у больных ХОЗЛ, даже в стабильную фазу патологического процесса, уровень С-РП выше, чем у здоровых лиц. У больных с тяжелым течением болезни уровень С-РП был достоверно выше по сравнению с

больными с нетяжелым течением и зависел от уровня ОФВ₁. Частые обострения ХОЗЛ приводят к более значительному повышению уровня С-РП по сравнению с больными с редкими обострениями. Больные с высокой выраженностью симптомов болезни и сниженной толерантностью к физической нагрузке имеют высокий уровень С-РП.

Проведенный анализ показал, что уровни маркеров САА и ТФР- β_1 в стабильную фазу патологического процесса у больных ХОЗЛ выше, чем у здоровых лиц и могут быть дополнительным критерием тяжести ХОЗЛ. Связь с тяжестью течения ХОЗЛ установлено только с уровнем САА. Высокий сывороточный уровень ТФР- β_1 может отражать выраженность необратимого компонента бронхообструкции у больных ХОЗЛ.

По результатам кластерного анализа были выделены две когорты больных: одна – с высокой выраженностью симптомов, низкими функциональными показателями (ОФВ₁ $\leq$ 50 % должной величины), низкими уровнями маркеров системного воспаления и высоким уровнем ТФР- β_1 ; другая когорта – с низкой выраженностью симптомов, высокими функциональными показателями ХОЗЛ (ОФВ₁ $\geq$ 50% должной величины), высокими уровнями маркеров системного воспаления и низким уровнем ТФР- β_1 .

Для оценки тяжести ХОЗЛ, кроме выраженности симптомов, количества обострений за прошедший год, рекомендуется дополнительно определять уровни С-РП, САА и ТФР- β_1 .

Больные ХОЗЛ с ОФВ_{1пре} $\leq$ 50% должного, а ОФВ_{1пост} $\geq$ 50% должного, должны быть обследованы на выразительность системного воспаления путем определения уровней маркеров САА и С-РП. При повышенном уровне маркеров системного воспаления (САА = 695,3 нг/мл и СРП = 9,25 мг/л соответственно) рассмотреть вопрос о дополнительном назначении ИГКС.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, сывороточный амилоид А, С-реактивный протеин, трансформирующий фактор роста- β_1 , системное воспаление.

ABSTRACT

Koval D. S. Differentiated approach to the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease, depending on the level of fibrosis and inflammation markers. – Manuscript.

Thesis for obtaining the Ph.D. degree of medicine, specialty 14.01.27 – pulmonology. – State Institution “National Institute of tuberculosis and pulmonology named after F. G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2019.

This work is devoted to improving principles of managing COPD patients, considering the levels of systematic inflammation markers (SAA, C-RP) and fibrosis marker (TGF- β_1), improving approaches of the treatment of COPD patients, considering the severity of the disease, the severity of fibrosis and inflammation.

According to our research, COPD patients, even in the stable phase of the pathological process, have higher C-RP level than healthy persons. C-RP level of the patients with FEV₁ $\leq$ 50%, was significantly higher compared with patients, whose FEV₁

rate was more than 50%. Frequent COPD exacerbations lead to more significant increase of C-RP level, as opposed to infrequent exacerbations. Patients with high degree of symptoms of the disease and low tolerance to physical activity have high C-RP level.

The analysis showed that the levels of SAA and TGF- β_1 markers in stable phase of pathological process of COPD patients were higher than among healthy persons and might be additional criteria of COPD severity. The link with FEV₁ was only established with SAA level. High serum TGF- β_1 level might reflect the severity of the irreversible component of bronchial obstruction of COPD patients.

Two groups of patients were allocated according to the results of the cluster analysis: one with high symptom severity, low functional indices (FEV₁ $\leq$ 50% of the target value), low level markers of inflammation and high systematic level TGF- β_1 ; another group has low symptom rates, high COPD functional indices (FEV₁ $\geq$ 50% of appropriate value), high levels of systematic inflammation markers and low TGF- β_1 level.

To assess COPD severity, in addition to the symptoms severity, number of exacerbations over the past year, it is recommended additionally determine of the SAA, C-RP, and TGF- β_1 levels.

COPD patients with FEV_{1pre} $\leq$ 50% due, and FEV_{1post} $\geq$ 50% due should be examined for the expressiveness of systemic inflammation by determining the levels of the markers for CAA and C-RP. With an increased level of markers of systemic inflammation (CAA = 695.3 ng/ml and C-RP = 9.25 mg/l, respectively), consider the additional prescription of IKS.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, serum amyloid A, C-reactive protein, transforming growth factor- β_1 , systematic inflammation.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Належн.	– належна величина;
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за першу секунду;
ОФВ _{1pre}	– рівень ОФВ ₁ до проби з бронхолітиком;
ОФВ _{1post}	– рівень ОФВ ₁ після проби з бронхолітиком;
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень;
ІГКС	– інгаляційні глюкокортикостероїди;
6-ХТХ	– 6-хвилинний тест ходьби;
С-РП	– С-реактивний протеїн;
САА	– сироватковий амілоїд А;
ТФР- β_1	– трансформуючий фактор росту- β_1 ;
CAT	– COPD Assessment Test (тест оцінки ХОЗЛ);
CCQ	– Clinical COPD Questionnaire (клінічний опитувальник з хронічного обструктивного захворювання легень);
GOLD	– Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень);
mMRC	– The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (шкала задишки Британської медичної дослідницької ради);
SGRQ	– St. George's Hospital Respiratory Questionnaire (респіраторний опитувальник госпіталю Святого Георгія);
SpO ₂	– сатурація кисню;

Підписано до друку 23.04.2019 р. Формат 60х90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 37.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua