

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

**УДК: 616.24-002-007.272-036.12(043.3)**

**Коритова Катерина Павлівна**  
**Системне запалення, як предиктор перебігу**  
**захворювання у пацієнтів з хронічним обструктивним**  
**захворюванням легень**

14.01.02- внутрішні хвороби

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

**Науковий керівник:**  
Винниченко Людмила Боголюбівна,  
кандидат медичних наук,  
доцент кафедри сімейної медицини

Суми – 2017

## Зміст

Перелік умовних скорочень .....	3
Вступ.....	4
Актуальність .....	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....	7
1.1 Погляд на ХОЗЛ як проблему що наростає .....	7
1.2 Біомаркери запалення, як поглиблений метод дослідження ХОЗЛ. ....	10
1.3 Індекс маси тіла (ІМТ), як прогностична ознака перебігу захворювання .....	13
1.4 Безжирова маса тіла (БМТ), як прогностичний показник .....	16
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	18
2.1. Матеріали дослідження .....	18
2.2. Методи дослідження.....	20
2.3. Клінічна характеристика пацієнтів хворих на ХОЗЛ.....	22
РОЗДІЛ 3. Результати досліджень та їх обговорення .....	26
3.1. Результати досліджень у пацієнтів хворих на ХОЗЛ.....	26
3.2. Показники запальних біомаркерів .....	27
3.3. Розгляд результатів спірометрії. ....	34
3.4 Розгляд ІМТ у хворих на ХОЗЛ .....	37
3.5 Аналіз індексу BODE .....	42
Висновки .....	45
Практичні рекомендації:.....	45
Список використаних джерел .....	47

## Перелік умовних скорочень

GOLD – глобальна ініціатива по ХОЗЛ

mMRC – шкала задишки

БА - бронхіальна астма

БЗ- біомаркери запалення

БМТ – безжирова маса тіла

ГРВЗ – гострі респіраторні вірусні інфекції

ДГ- досліджувана група

ДШ – дихальні шляхи

ЖЄЛ – життєва ємкість легень

ІЛ – інтерлейкін

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – інсулінорезистентність

ОФВ1 – об’єм форсованого видиху за 1 секунду

СРБ – С-реактивний білок

ССС- серцево-судинна система

ФЖЄЛ – форсована життєва ємкість легень

ФЗД – функція зовнішнього дихання

ФК – функціональний клас

ФНП – фактор некрозу пухлин

ХОЗЛ - хронічне обструктивне захворювання легень

ХСЗ – хронічне системне запалення

ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів

ЯЖ – якість життя

## Вступ

### Актуальність

Сучасний світ не стоїть на місці. І нам дійсно є чим пишатись. Нові технології блискавично впроваджуються як в повсякденне, так і в глобальне життя людства. Ми намагаємось полегшити життя, прожити його з задоволенням, але часто ми платимо ціною власного здоров'я. За даними 2015 року приблизно 5,5 мільйонів людей у всьому світі щороку помирають передчасно через забруднення повітря. І це число невпинно зростає.

Захворювання дихальних шляхів так само стрімко зростає, як і науковий прогрес, і одне з передових місць займає хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ).

Частка ХОЗЛ, як однієї з провідних причин смертності, постійно збільшується. Так, у 1990 році ХОЗЛ була на 6-му місці серед причин смертності, до 2020 року переміститься на 3-тє місце. ХОЗЛ – це медичний, соціальний та економічний збиток для всього світового суспільства. В країнах Євросоюзу витрати на захворювання органів дихання становлять 6 % усього бюджету на охорону здоров'я, із них 56 % (38,6 млрд. євро) припадає на ХОЗЛ [3, 62].

ВООЗ передбачає, що до 2020 року ця патологія з 12 місця найпоширеніших у світі захворювань посяде 5-тє місце, як причина смертності - з 6-го підніметься на 3-тє, а за соціально-економічними збитками - займе 5-тє місце [73]. За даними ВООЗ, ХОЗЛ забирає в 2 рази більше життів, ніж рак легенів і щорічно у всьому світі від цієї патології помиратимуть 10 мільйонів курців [6].

ХОЗЛ- захворювання, яке можна попередити і яке піддається лікуванню, але незважаючи на постійне вдосконалення принципів діагностики та лікування ХОЗЛ, досягнути повного контролю над захворюванням та зупинити його прогресування поки що не вдалося [30,16,97].

Незважаючи на те, що сьогодні деякі ланки патогенезу ХОЗЛ залишаються не з'ясованими, центральна роль хронічного запалення є абсолютно доведеним фактом. Запальна реакція являє собою складний механізм з безліччю клітин і молекул [48]. Саме особливості хронічного запальної реакції визначають характер і індивідуальність течії ХОЗЛ, швидкість прогресування патологічних змін і ефективність терапії [3, 84]. Тому, так важливо мати розуміння механізмів ХЗР.

Сама наявність системного запалення – це незаперечний факт. Але взаємозв'язок між системним запаленням та факторами, що погіршують перебіг захворюваннями – досі залишається не з'ясованим.

В зв'язку з цим, останнім часом ведеться пошук причин та механізмів, що обтяжують клінічний перебіг та сприяють прогресуванню його розвитку.

### **Мета дослідження**

Вивчення впливу системного запалення на перебіг хронічного обструктивного захворювання легень на основі клінічних даних та спостережень за пацієнтами.

### **Задачі дослідження**

1. Оцінити зв'язок системного запального процесу з ХОЗЛ та фактором паління:

- проаналізувати наявність маркерів системного запалення: СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8, фібриногену, лейкоцитозу у ДХ;
- проаналізувати наявність маркерів системного запалення: СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8, фібриногену, лейкоцитозу в залежності від фактору паління;
- проаналізувати динаміку та варіабельність маркерів системного запалення протягом періоду спостереження.
- Зв'язок вираженості запального процесу від стадії ХОЗЛ.

2. Оцінити вплив системного запалення на показники ФЗД.

3. Простежити зв'язок між ІМТ, фактором паління та ФЗД у хворих на ХОЗЛ.
4. Дослідити показники функції зовнішнього дихання, електронного аналізатора, толерантність до фізичного навантаження та індекс BODE при хронічному обструктивному захворюванні легень в залежності від вираженості системного запалення.

### **Об'єкт дослідження**

Пацієнти, хворі на хронічне обструктивне захворювання легень.

### **Методи дослідження**

Загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, інструментальні, статистичні.

### **Наукова новизна**

Вивчено особливості перебігу системного запалення у пацієнтів з ХОЗЛ. При цьому доведено, що не всі пацієнти з ХОЗЛ мають ознаки системного запалення. Доповнено наукові дані про те, що прогноз перебігу ХОЗЛ залежить від нутритивного статусу пацієнта. Розроблено диференційний підхід до прогнозування перебігу ХОЗЛ.

### **Особистий внесок здобувача**

Автор проаналізував та систематизував великий прошарок літератури відповідно теми. Було проведено відбір та обстеження пацієнтів з даною патологією. Автором було здійснено узагальнення та аналіз клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, статистично оброблені, інтерпретовані та узагальнені результати, сформовані висновки та практичні рекомендації.

## РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1 Погляд на ХОЗЛ як проблему що наростає

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з провідних проблем охорони здоров'я в усьому світі, що обумовлено значною поширеністю даної патології, досить високими показниками інвалідності і смертності, а також великими економічними втратами, які несе суспільство від ХОЗЛ. Так, це захворювання зустрічається у 4-6% дорослого населення Європи [27]. Причому кількість хворих у Великобританії складає близько 3 млн. чол., в Німеччині - 2,7 млн., в Італії і Франції - по 2,6 млн. і в Іспанії - 1,8 млн. Значущим є й той факт, що ознаки бронхіальної обструкції відзначаються більш ніж у 10% дорослих жителів Європи [37]. У 1990 р ХОЗЛ займало серед усіх причин смерті шосте місце. У 2001 р від цього захворювання померли 2,7 млн. чоловік, що склало 5% всіх смертей у світі. У 2020 р за прогнозами експертів, ХОЗЛ вийде на третє місце серед усіх причин і зумовить смерть близько 4,5 млн. чоловік [11,12]. В даний час ХОЗЛ є єдиною патологією, смертність від якої в останні роки значно зросла (на 163%). В той же час смертність від таких захворювань, як ішемічна хвороба серця, інсульт та інших знизилася, відповідно на 59%, 64% і 7%. За даними ВООЗ, в 2002 р в Європі від ХОЗЛ померло 260 тис. людей. Ця патологія стала причиною 2,7% всіх смертей, хоча, як вважають фахівці, смертність від ХОЗЛ явно недооцінюється. У Росії в 2004 р від ХОЗЛ померло 37806 чоловік [37]. Приблизний розрахунок показує, що кожен годину 340 осіб вмирає з причин, пов'язаних з ХОЗЛ. На жаль, поки офіційні епідеміологічні показники в Україні відсутні, оскільки тільки нещодавно прийнято рішення про внесення цього захворювання в офіційну статистичну документацію в якості самостійної нозології. Відповідно до прогностичних даних по соціально-економічним витратам в 2020 р ХОЗЛ займе 5 місце в світі [37,12,6,11]. Також, дуже важливим фактором, що обумовлює актуальність проблеми ХОЗЛ, є висока вартість цієї патології для системи охорони здоров'я та суспільства в цілому. Згідно з даними Глобальної

ініціативи (GOLD), щодо боротьби з ХОЗЛ, в ЄС щорічні прями витрати на ХОЗЛ досягають 38,6 млрд. євро. Витрати на ХОЗЛ в цілому в три рази перевищують витрати на бронхіальну астму (БА) [38,73].

Відповідно до сучасних уявлень, ХОЗЛ – це хвороба, яку можна попередити і ефективно лікувати [73]. Вона характеризується не повністю оборотним, часто прогресуючим, обмеженням прохідності дихальних шляхів і асоціюється з незвичайно запальною відповіддю легень на шкідливі частинки або гази, головним чином на тютюнопаління. Проходить з переважним ураженням дистальних відділів дихальних шляхів і паренхіми легень, формуванням емфіземи [21,27,35]. ХОЗЛ призводить, поряд з ураженням легень, до значних позалегенових системних ефектів, а також супутніх захворювань, які посилюють перебіг хвороби у окремих пацієнтів [37,45]. ХОЗЛ - патологія з складним і до кінця не вивченим, багатокomпонентним патогенезом. У відповідь на тривалий вплив факторів ризику і, в першу чергу, куріння, розвивається хронічне, дифузне, неалергічне, персистуюче запалення бронхів, паренхіми і судин легенів. Такий патологічний запальний процес є причиною виникнення структурних змін, мукоциліарної недостатності, обмеження повітряного потоку, бактеріальної колонізації дихальних шляхів і різноманітних системних проявів. В свою чергу всі ці компоненти підсилюють хронічну запальну відповідь, призводячи до формування порочного кола в патогенезі ХОЗЛ [37,39,85].

Захворювання має хвилеподібний перебіг з частими загостреннями. Згідно вивченої літератури, можемо виділити такі клінічні прояви загострення хронічного бронхолегенового процесу [16-20]:

- виражена загальна слабкість, підвищена чутливість до холоду, мерзлякуватість ;
- підвищення температури тіла часто короткочасне, добові її коливання інколи перевищують 1 °С;
- пітливість, особливо вночі;
- поява або посилення задишки та кашлю;



- наростання проявів артеріальної гіпоксемії;
- лейкоцитоз, збільшення ШОЕ;

У розвитку ХОЗЛ мають значення екзогенні та ендогенні чинники[18]:

- тютюнопаління ;
- вік (старше 45 років);
- забруднення атмосфери летючими поллютантами;
- стать (чоловіки мають більшу схильність до ХОЗЛ);
- вплив несприятливих соціальних та професійних умов;
- хвороби носоглотки, порушення носового дихання;
- інфекції ДШ (часті ГРВЗ, гострий бронхіт, пневмонія);
- несприятливий клімат;
- алергія;
- генетичні чинники.

Розвиток обструктивного синдрому (порушення прохідності та дренажної функції бронхів) є наслідком дії поєднаних чинників:

- спазму непосмугованих м'язів бронхів;
- гіперсекреції слизу;
- метаплазії епітелію з циліндричного в багат шаровий плоский і його гіперплазія;
- порушення синтезу сурфактанта;
- запального набряку та інфільтрації слизової оболонки;
- колапсу дрібних бронхів і облітерації бронхіол;
- алергічних змін у слизовій оболонці.

ХОЗЛ - патологія з складним і до кінця не вивченим, багатокомпонентним патогенезом. У відповідь на тривалий вплив факторів ризику і, в першу чергу, куріння, розвивається хронічне, дифузне, неалергічне, персистуюче запалення бронхів, паренхіми і судин легенів. Такий патологічний запальний процес є причиною виникнення структурних змін, мукоциліарної недостатності, обмеження повітряного потоку, бактеріальної колонізації дихальних шляхів і різноманітних системних проявів. В свою чергу всі ці

компоненти підсилюють хронічну запальну відповідь, призводячи до формування порочного кола в патогенезі ХОЗЛ [37,8,14].

## **1.2 Біомаркери запалення, як поглиблений метод дослідження ХОЗЛ.**

Традиційно діагностика і визначення ступеня тяжкості захворювання ґрунтуються на даних спірометрії [14].

Встановлено, що пацієнти з однаковими показниками ОФВ1 можуть мати різні патологічні зміни, наприклад, вираженість емфіземи, зміни калібру дрібних бронхів [54,60].

Очевидно, що необхідні більш чутливі показники для оцінки тяжкості і прогресування ХОЗЛ. Вони повинні більш точно відображати кілька компонентів: наприклад, вираженість запалення, прогресування ХОЗЛ, структурні зміни, активність захворювання, вплив на якість життя (ЯЖ) і прогноз хвороби. Доведено, що в результаті лікування з приводу загострення ХОЗЛ настає регрес клінічних симптомів, проте можливе збільшення ОФВ1 відбувається пізніше і несвоєчасно демонструє позитивну динаміку захворювання.

Запалення дихальних шляхів є основним компонентом в патогенезі ХОЗЛ. Воно характеризується різними клітинними профілями, що можуть відображати різні підгрупи ХОЗЛ в залежності від характеру запалення і рівнем медіаторів запалення [14,73].

У виникненні і розвитку даного захворювання приймають участь різні клітини та медіатори запалення. При цьому відзначається збільшення вмісту та активності нейтрофілів, макрофагів, Т-лімфоцитів (особливо CD8 +), еозинофілов (у деяких хворих, головним чином, під час загострення) і епітеліальних клітин, що призводить до збільшення синтезу медіаторів запалення. Серед них найбільше значення мають лейкотрієн В4, інтерлейкіни 1 $\beta$ , 6 і 8, фактор некрозу пухлини, ендотелін-1, субстанція Р, вазоактивний інтерстиціальний пептид та ін. [37,53].

Достовірні механізми запалення при ХОЗЛ вивчені недостатньо. Вважається, що взаємозв'язок між місцевим (бронхолегеневих) та системним запаленням відбувається за рахунок:

- Звільнення стрес-індукованих цитокінів і вільних радикалів з бронхолегеневої системи в загальний кровотік;
- Активація лейкоцитів периферичної крові або клітинами-попередниками кісткового мозку;
- Стимуляція кісткового мозку і печінки прозапальними медіаторами, що вивільнилися запальними та структурними клітинами.

Дослідження біомаркерів відноситься до вивчення молекул або матерій (наприклад, клітин, тканин), які відображають прогресування захворювання. При ХОЗЛ вимірюються кілька типів біомаркерів, які мають відношення до патофізіологічних, запальних та деструктивних процесів в легенях. Легеневі біомаркери визначаються в бронхіальному біоптаті, рідині бронхоальвеолярного лаважу, мокротинні і повітрі, що видихається [14,77,92,103].

Незважаючи на те, що сьогодні деякі ланки патогенезу ХОЗЛ залишаються не з'ясованими, центральна роль ХСЗ є абсолютно доведеним фактом. Саме особливості хронічного запального процесу визначають характер і індивідуальність течії ХОЗЛ, швидкість прогресування патологічних змін і ефективність терапії [37,41,93].

Останнім часом багато уваги приділяється вивченню СРБ, який, будучи центральним білком гострої фази запалення, може збільшувати запальний каскад, посилюючи продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8 [113,51,87]. Цей білок корелює з плином даного захворювання - по його рівню в крові можна судити про завершення загострення ХОЗЛ або про результати захворювання [33]. Інтерлейкіни (ІЛ) - група цитокінів (налічується близько 20 представників), в основному синтезуються Т-клітинами, в деяких випадках також мононуклеарними фагоцитами або іншими тканинними клітинами. ІЛ гормонopodobні білки, що володіють здатністю стимулювання, зростання і диференціювання клітин, при цьому

кожен з них діє на окрему, обмежену групу клітин, що експресують специфічні для даного інтерлейкіну рецептори, сильні імунорегулятори локальної дії. Щодо ХОЗЛ, більш значущими виявились ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6 і ІЛ-10.

Проте, існує багато суперечливих досліджень щодо вираженості запального процесу в залежності від стадії ХОЗЛ.

За даними T.S. Lapperre et al., та на основі даних вивченої літератури [1,47,100] можна побачити прямий зв'язок між стадією ХОЗЛ та ступенем системного запалення. Так існує наростання ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8 та СРБ при важкості ступеня ХОЗЛ, що пояснюється більш вираженою антигенною стимуляцією при тяжкому перебігу ХОЗЛ [100].

У той же час за даними Санкт-Петербурзького медичного університету та даним літератури[43] показано, що при 4 стадії ХОЗЛ спостерігались найменші показники інтерлейкінів. А при вивченні концентрації СРБ в крові пацієнтів різних ступенів важкості ХОЗЛ було виявлено найбільші показники при 1-й та 2-й стадіях, тоді як у хворих з 3-ю та 4-ю стадією зареєстровані практично нормальні значення СРБ. Цей факт пояснюється зниженням синтезу цитокінів внаслідок виснаження білково-енергетичних ресурсів і імунологічною недостатністю, зниженням фагоцитарного індексу нейтрофілів при важкому перебігу захворювання [10,109].

У інших дослідженнях показано, що при стабільній ХОЗЛ майже не відзначається рівень системного запалення, в той час як при загостренні ХОЗЛ, відзначається більш високий рівень ІЛ-6, ІЛ-8, СРБ і фібриногену [21]. Нез'ясованими залишаються також витoki спостережуваного при ХОЗЛ системного запалення. Частіше за інших в літературі згадується гіпотеза його «перетікання» (spillover) з легень. Не виключено також, що системне запалення виникає в результаті дії тютюнового диму на інші тканини, зокрема, ендотелій судин. Для гена, що кодує С-реактивний білок, характерний поліморфізм, пов'язаний зі збільшенням його концентрації в крові, однак у осіб з такими генетичними варіантами збільшення ризику

розвитку ХОЗЛ, мабуть, не відбувається. Ці дані свідчать проти «зворотної» гіпотези про те, що системне запалення провокує запалення в легенях [60,62,68,97,109]. Прямий зв'язок між вагою бронхіального і системного запалення у осіб зі стабільною ХОЗЛ не доведена, але останні дані вказують на те, що бронхіальна запалення виникає раніше системного, що, мабуть, свідчить на користь гіпотези «перетікання».

Отже, знайдені дані суперечливі між собою і потребують детального вивчення.

### **1.3 Індекс маси тіла (ІМТ), як прогностична ознака перебігу захворювання**

Надлишкова вага тіла, так як і недостатня вгодованість значно погіршують перебіг ХОЗЛ. Але як саме, і чи є проблеми з ІМТ наслідком ХОЗЛ, або навпаки?

Ожиріння зустрічається, за нашими даними, у пацієнтів з ХОЗЛ у 33% випадків. Жирова тканина є ендокринним органом, що депонує безліч прозапальних цитокінів (в т. ч. СРБ, ФНП, ІЛ-6), гормонів і нейромедіаторів. Більш того, адипоцити виробляють великі концентрації адипоцитокінів, серед яких найбільш вивчені лептин, адіпсин, адипонектин, резистин і грелін. Вони посилюють протікає системного запалення і інтермітуючу гіпоксію, здатну змінювати метаболізм глюкози за допомогою впливу на периферичну чутливість тканин до інсуліну [97,51,80,95].

Більшість досліджень направлена саме на вивчення лептину та адипонектину. Лептин - це гормон, що володіє анорексигенною дією, що знижує апетит і при надмірній масі тіла сприяє її зменшенню [79]. У пацієнтів з ожирінням рівень лептину завжди підвищений. Щодо адипонектину, то він має протизапальні та атерогенні властивості. Також відомий факт, що підвищений рівень адипонектину призводить до інсулінорезистентності та гіперглікемії [56,107]. У дорослих людей, в нормі,

концентрація адипонектину в сироватці крові обернено пропорційна масі жирової тканини. За допомогою багаточисленних досліджень, було продемонстровано, що порушення адипокінової регуляції супроводжується не тільки метаболічною та серцево-судинною патологією, а й відіграє значну роль у розвитку порушень легеневої системи [57,80]. Опубліковані результати вказують на певну роль адипокінового дисбалансу в розвитку запалення, а також у формуванні дисфункції і структурних змін у судинах, кістковій тканині, поперечно-посмугованих м'язах та підшкірно-жировій клітковині у пацієнтів з легеневою патологією [89,111].

Проте, незважаючи на начебто передбачувані результати, під час вивчення літератури, було знайдено суперечливі дані. Так, у більшості досліджень було виявлено зниження сироваткової концентрації лептину й підвищення рівня адипонектину у пацієнтів з ХОЗЛ, в порівнянні з контрольною групою здорових осіб, а також їх достовірні кореляції з ІМТ [94,107]. Так, M.Suzuki et al. відзначено, що рівень адипонектину і співвідношення показників лептин /адипонектин у пацієнтів з ХОЗЛ значно залежить від річного зниження ОФВ1, навіть після виправлень на вік, стать і ІМТ [104]. Однак, результати щодо вмісту лептину в сироватці крові у пацієнтів з ХОЗЛ залишаються суперечливими [107]. У ряді досліджень вказано на підвищення вмісту лептину у пацієнтів з ХОЗЛ в порівнянні з контрольною групою [82]. Але в протилежність цим даним, у дослідженні M.K.Breyer et al. не отримано певних змін в показниках лептину та адипонектину у пацієнтів з ХОЗЛ в порівнянні з контрольною групою здорових осіб [57].

У деяких джерелах факт зниження лептину у пацієнтів з ХОЗЛ пояснюється силою активності високих концентрацій прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6) [79].

Крім того, у пацієнтів з ХОЗЛ має місце так звана резистентність до лептину, яка знову-таки, за допомогою активації супресорів сигнальної системи цитокінів та придушення сигналів лептину, сприяє системному запаленню.

Таким чином, системне запалення при ХОЗЛ у пацієнтів з ожирінням посилює останнє і перешкоджає зменшенню індексу маси тіла (ІМТ) [88,64].

Зворотна клінічна ситуація спостерігається у пацієнтів з емфізематозний кахектичних типом ХОЗЛ. При наявності емфіземи легенів у пацієнтів з ХОЗЛ спостерігається велика ступінь проявів системного запалення і живильної недостатності. Це виражається в більш високих концентраціях ІЛ-6, більш значному підвищенні вмісту адипонектину і погіршенню показників нутритивного статусу, а саме зниження ІМТ, безжирової маси тіла (БМТ), шкірно-жирової клітковини і абсолютного числа лімфоцитів крові.

Дефіцитом маси тіла при ХОЗЛ вважають зниження ІМТ нижче  $21 \text{ кг/м}^2$ . Вважається, що недостатнє споживання їжі не відіграє істотної ролі в розвитку кахексії. Останнім часом увага клініцистів направлена на оцінку складу тіла, жирової маси і скелетних м'язів, оскільки в деяких випадках ІМТ пацієнтів із нормальною масою тіла може охоплювати низьку м'язову масу за підвищення рівня жирової маси [35,33,24,63].

При відсутності необхідності в лептину у цій категорії пацієнтів значно знижується рецепторна активність до нього, що сприяє прогресуванню живильної недостатності. Виснаження є частим супутником цих хворих, що зустрічається в 10-15% випадків легкої і середньої стадій ХОЗЛ і у 50% хворих з тяжкою хронічною бронхообструкцією. Основна причина зниження маси тіла - це втрата м'язової маси або БМТ, в той час як зменшення маси жирової тканини і зміни концентрацій адипоцитокінів мають менше значення. Підвищений рівень катаболізму білка, що приводить хворих на ХОЗЛ до втрати маси поперечно-смугастої мускулатури, є результатом ХСЗ.

Зниження ІМТ є незалежним чинником ризику смерті хворих на ХОЗЛ. Сила і витривалість скелетних м'язів, а також скоротливість діафрагми зменшуються прямо пропорційно падінню БМТ [76,63]. У зв'язку з цим для хворих на ХОЗЛ розроблений індекс BODE, який для визначення прогнозу у даної категорії пацієнтів, крім таких показників, як обсяг форсованого

видиху за першу секунду, тест 6-хвилинної ходьби, бал шкали задишки mMRC, враховує ІМТ.

У період ремісії ХОЗЛ погіршенню антропометричних параметрів нутритивного статусу і збільшенню ступеня живильної недостатності сприяє високий вміст в сироватці крові ФНП, в той час як в період загострення основну роль у розвитку кахексії грає ІЛ-6. ІЛ-6 - це один з головних лабораторних медіаторів лихоманки, кахексії, лейкоцитозу, тромбоцитоза, підвищення в крові рівня білків гострої фази запалення і зниження рівня альбуміну. ІЛ-6, будучи одним з основних регуляторів запалення, на початкових стадіях запального процесу сприяє виробленню СРБ, гаптоглобіну, фібриногену, а на його завершуються стадіях призводить до придушення секреції ФНП- $\alpha$  [24,95].

Роль жирової тканини в патогенезі хронічних респіраторних захворювань залишається недостатньо вивченою, однак, безсумнівно, вона є додатковим джерелом системного запалення [35].

#### **1.4 Безжирова маса тіла (БМТ), як прогностичний показник**

Одним із коморбідних станів, який значно впливає на якість життя, функціональний стан та виживання хворих, є дисфункція скелетних м'язів. Пацієнти, у яких ХОЗЛ протікає з дисфункцією скелетних м'язів мають також зниження їх функціональних властивостей (розміру, сили та витривалості) й підвищену втомлюваність [22,50,68,112].

Кажучи про дисфункцію скелетних м'язів, слід розуміти, що вражаються не лише м'язи кінцівок, а й міжреберні м'язи, діафрагма та інші додаткові дихальні м'язи, знижується їх сила та скорочення.

Останні дослідження довели, що про порушення функції зовнішнього дихання можна судити при зниженні окремих скелетних м'язів. Так, існує кореляційний зв'язок між об'ємом форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1)



та силою скорочення квадрицепса стегна- чим слабший квадрицепс, тим гірші показники ОФВ1 виявляються у хворих на ХОЗЛ при спірометрії [22].

Проте, у дослідженні Sapaldia Cohor study виявлено, що маса м'язевої тканини знижена лише у хворих на ХОЗЛ з емфізематозним типом, при бронхітичному типі цей показник не є суттєво знижений [58,98].

За літературними даними, протизапальні цитокіни мають суттєвий вплив на метаболізм скелетних м'язів, зокрема на їх регенерацію. Існують непрямі докази зв'язку між системним запаленням і атрофією м'язів [88]. Однак, теорія щодо ролі ХСЗ в розвитку прискореної втрати без жирової маси має сумнівне підтвердження [35].

Нещодавно було показано, що ХОЗЛ виступає синдромом прискореного старіння легень, що також призводить вплив на дефіцит маси тіла [35].

Крім того пацієнти з ХОЗЛ фізично менш активні, що зумовлює адаптивні зміни в скелетних м'язах [74].

За іншими даними причиною зменшення маси тіла можуть бути застосування глюкокортикоїдів та гіпоксія. [74,40].

На даний час, точного уявлення про причини, наслідки, та залежність маси тіла на перебіг захворювання не виявлено.

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1. Матеріали дослідження

Робота виконана у Сумському Державному Університеті на клінічній базі кафедри сімейної медицини (керівник – кандидат медичних наук, доцент кафедри сімейної медицини, Винниченко Л.Б.).

В умовах пульмонологічного відділення Комунальної установи “Сумська міська клінічна лікарня №1” та терапевтичного відділення Недригайлівської Центральної Районної Лікарні обстежено 100 пацієнтів хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та взято 46 пацієнтів контрольної групи.

Дослідження проводилось за допомогою кореляційно-регресійного аналізу.

Пацієнти були розділені на три групи. Першу групу склали пацієнти, хворі на ХОЗЛ (100 чоловік). До цієї групи увійшли як курці (52 пацієнти), так і ті, що кинули палити (48 пацієнтів). Критеріями включення в групу хворих на ХОЗЛ були: вік пацієнтів (чоловіків) від 35 до 85 років; з вихідним постбронходилятаційним показником  $\text{ОФВ1/ФЖЄЛ} \leq 0,7$  і значення  $\text{ОФВ1} \leq 80\%$  від належного; стаж паління  $\geq 10$  пачко/років.

До другої групи увійшли відносно здорові курці (24 особи). Критеріями включення в групу курців були: вік пацієнтів (чоловіків) від 35 до 85 років, без значних захворювань; з вихідним постбронходилятаційним показником  $\text{ОФВ1/ФЖЄЛ} \geq 0,7$  і значення  $\text{ОФВ1} \geq 80\%$  від належного; стаж паління  $\geq 10$  пачко/років.

Третю, контрольну групу, склали здорові чоловіки (22 особи), того ж віку, що і курці; з вихідним постбронходилятаційним показником  $\text{ОФВ1/ФЖЄЛ} \geq 0,7$  і значення  $\text{ОФВ1} \geq 80\%$  від належного, що мали в минулому стаж паління менше 1 пачко/року .

Всі учасники повинні були бути в змозі виконувати вимоги досліджування та вчасно приходити на візити. Критеріями виключення для всіх пацієнтів були: тяжкий дефіцит  $\alpha 1$ -антитрипсина за даними пацієнта, хірургічні втручання

на легенях в анамнезі, зловживання алкоголем та наркотичними речовинами. В групу ХОЗЛ не ввійшли пацієнти, що мали легеневі захворювання, відмінні від ХОЗЛ, значні запальні захворювання та інші неконтрольовані хвороби.

За даними пацієнтами проводився нагляд протягом 1,5 року. На початку дослідження було взято біохімічний аналіз крові на виявлення біомаркерів запалення, а саме: лейкоцитів, СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8, фібриногену. Такий самий аналіз було повторено у досліджуваної групи через рік спостереження. Окрім лабораторних досліджень, обраним пацієнтам проводили обов'язкові виміри індексу маси тіла (ІМТ), безжирової маси тіла (БМТ). Визначалась частота загострень ХОЗЛ, як до початку дослідження, так і під час дослідження. Усі пацієнти заповнювали опитувальники: тест mMRC для оцінки диспное та опитувальник госпіталю св. Георгія для оцінки проблем з диханням (SGRQ). Спірографія, 6-ти хвилинний тест (6MWD), які були виконані відповідно до міжнародних рекомендацій. Індекс BODE розраховувався по загальноприйнятим стандартам і врахував такі параметри як: ОФВ1, пройдена дистанція при 6-ти хвилинному тесті ходи, ступінь задишки за шкалою mMRC, ІМТ.

Таблиця 2.1. Шкала індексу BODE

Показники		Кількість балів			
		0	1	2	3
body-mass index	ІМТ	$\geq 21$	$\leq 21$		
obstruction	ОФВ1, % від належного значення	$\geq 65$	50-64	34-49	$\leq 35$
Dyspnea	Диспное, шкала MMRS, бали	0-1	2	3	4
exercise capacity	Відстань пройдена хворим за бхвилини, м	$\geq 350$	250-349	150-249	$\leq 149$

## 2.2. Методи дослідження.

1. Було проведено комплексне клінічне обстеження з урахуванням: скарг (на задишку, кашель, біль в ділянці серця, симптоми серцевої недостатності), вираженість скарг, їх тривалість та зв'язок з фізичним навантаженням; даних анамнезу (тривалість захворювання на ХОЗЛ, частоту загострень, сімейний анамнез, інформація про перенесені та супутні захворювання).

2. Діагноз ХОЗЛ встановлювався на основі наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013 [23] та стандартів GOLD (Глобальної ініціативи по хронічному

захворюванню легень) [73], базується на анамнестичних даних, клінічних аналізах, рентгенографії ОГК, ЕКГ, спірометрії (вивчення ФЗД) (Рис.2.1).



Рис. 2.1. Розподіл пацієнтів по стадіям ХОЗЛ

В дослідження не ввійшли пацієнти з першою стадією ХОЗЛ, оскільки такі пацієнти невчасно звертаються за медичною допомогою.

3. Функцію зовнішнього дихання досліджували на апараті “Комплекс спірографічний - Спіроком”, виробник НАУ ”ХАІ” Визначали об’єм форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ1), форсовану життєву ємкість легень (ФЖЕЛ), індекс Тифно - ОФВ1/ФЖЕЛ. Ступінь задишки визначали за шкалами GOLD від 2011 року [73].

4. Якість життя пацієнтів визначали за допомогою опитувальника для хворих з респіраторними захворюваннями госпіталю Святого Георгія (St. George`s Respiratory Questionnaire, SGRQ by P.W. Jones), котрий складається з 17 питань, які зведено в 3 частини (в 2.2). Розрахунок сумарного балу здійснюється по 100 бальній шкалі. Зміни показників на 4 і більше балів вважається статистично значимим.

Статистичний аналіз з метою порівняння груп пацієнтів проведено за допомогою статистичного пакета «statistika» та Excel XP для Windows на персональному комп’ютері. Результати представлені як  $M \pm m$ , де  $M$  є

середнім значенням показника,  $m$  – середня похибка, у якості порогу достовірності прийнято ( $p$ ), що  $\leq 0,05$ . Достовірність різниці результатів ( $t$ ) оцінювано за критерієм Ст'юдента.

### **2.3. Клінічна характеристика пацієнтів хворих на ХОЗЛ**

Встановлення діагнозу у пацієнтів відбувалось, спираючись на основні скарги пацієнтів, анамнез захворювання, об'єктивне обстеження, інструментальні та лабораторні методи дослідження.

Усі досліджувані пацієнти було розділено на 3 клінічні групи. Першу групу склали пацієнти, хворі на ХОЗЛ (100 осіб). До цієї групи увійшли як курці (52 пацієнти), так і ті, що кинули палити (48 пацієнтів). До другої групи увійшли відносно здорові курці, зі стажем паління більше 10 пачко/років (24 особи). Третю, контрольну групу, склали здорові чоловіки, що мали в минулому стаж паління менше 1 пачко/року (22 особи). Також для подальшої дослідницької роботи обраховувались дані загальної вибірки пацієнтів котрі приймали участь в дослідженні.

Загальна характеристика досліджуваних груп представлена в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2. Загальна характеристика досліджуваних груп.

Основні Характеристики		Загальна група пацієнтів	Група 1	Група 2	Група 3
Число пацієнтів		n=146	n=100	n=24	n=22
Вік, роки		60,7 ±1,12	63,1 ±2,9	60,5±1,7	58,3±1,8
ХОЗЛ	II ст.	38 (38%)	38 (38%)		
	III ст.	43 (43%)	43 (43%)		
	IV ст.	19 (19%)	19 (19%)		
ЛН	0 ст.	39 (26,7%)	0	19 (79,2%)	20 (90,1%)
	1 ст.	21 (14,4%)	14(14%)	5 (20,8%)	2 (9,9%)
	2 ст.	52 (35,6%)	52 (52%)	0	0
	3 ст.	34 (23,3%)	34 (34%)	0	0
ОФВ1, мл/с		2672,8±66	1389,1±124	3257,6±106	3371,9±113
ОФВ1/ЖЄЛ, %		67,6%	43,5%	77,6%	81,1%
ІМТ		27,0±0,96	27,9±1,2	27,1±0,8	26,2±0,7

Примітка: різниця показників достовірна,  $p < 0,05^*$ .

Сформовані групи були зіставними за статтю та віковими показниками. Середній вік пацієнтів в загальній групі складав 60,7±1,12 роки.

Максимальний вік пацієнтів склав 83 років, а мінімальний, не характерний для цього захворювання 35 роки (рис.2.2) (таблиця 2.3).

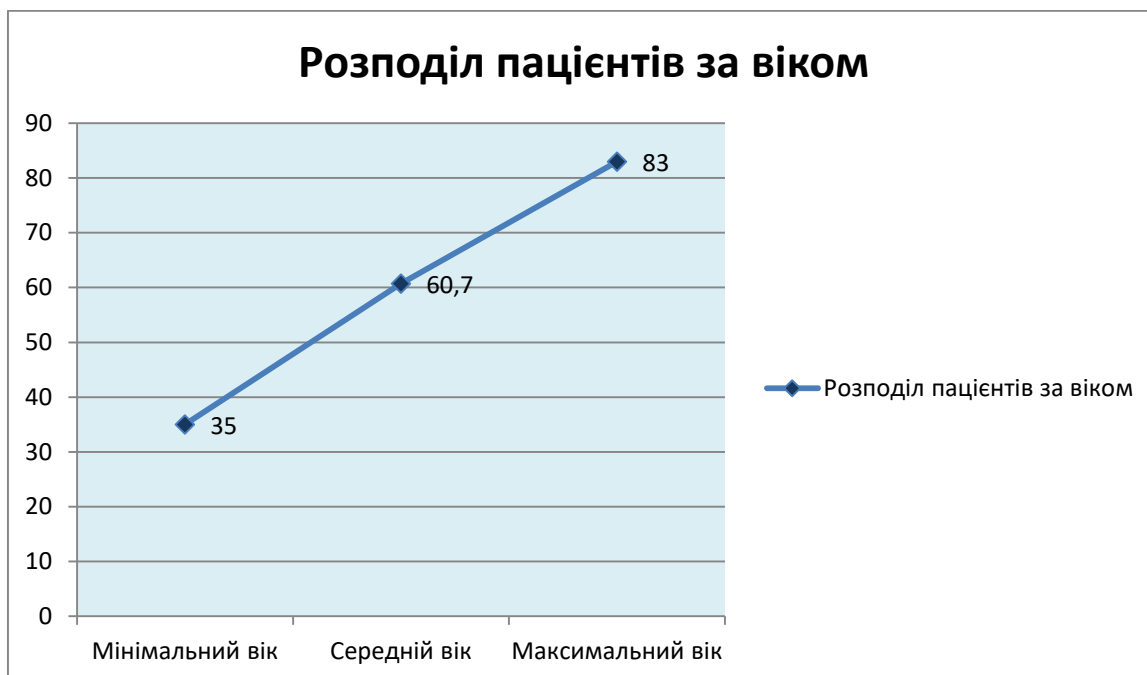


Рис. 2.2 Віковий розподіл пацієнтів

Таблиця 2.3 Віковий розподіл пацієнтів в досліджуваних групах.

Вік	Група1	Група2	Група3
Мінімальний	35	48	43
Середній показник	63,1 ±2,9	60,5±1,7	58,3±1,8
Максимальний	83	81	81

Стосовно індексу маси тіла (ІМТ) було встановлено, що цей показник в цілому склав 27,0 (це вказує на надлишкову масу тіла) для всіх ДГ. Проте, ІМТ суттєво відрізняється в межах кожної ДГ ( рис. 2.3) (таблиця 2.4).



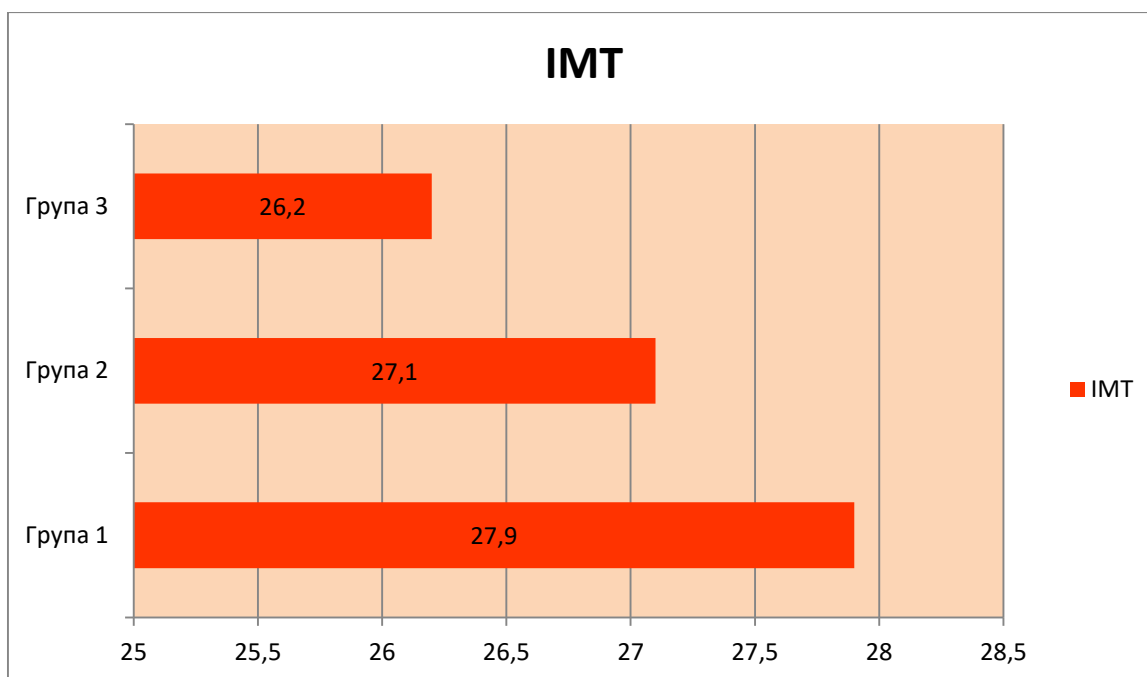


Рис. 2.3. Загальний показник ІМТ в ДГ

Таблиця 2.4. Розподіл пацієнтів з різним ІМТ в межах досліджуваних груп

ІМТ	Група 1	Група 2	Група 3
≤16	7 (7%)	2 (8,3%)	0
16-18,5	12 (12%)	6 (25%)	4 (18,2%)
18,5-24,99	28 (28%)	3 (12,5%)	5 (22,8%)
25-30	22 (22%)	11 (45,9%)	12 (54,5%)
30-35	26 (26%)	2 (8,3%)	1 (4,5%)
35-40	5 (5%)	0	0

Кожному пацієнту зі зниженим та підвищеним ІМТ були дані детальні рекомендації щодо модернізації способу життя.

## Розділ 3

### Результати досліджень та їх обговорення

#### 3.1. Результати досліджень у пацієнтів хворих на ХОЗЛ

У таблиці 3.1 представлені основні характеристики всіх учасників набору. У середньому, у пацієнтів з ХОЗЛ було виражене обмеження швидкості повітряного потоку і, як і очікувалося, скарги на більшу вираженість симптомів, підвищену частоту загострень і наявність серцево-судинних захворювань. Курців без ХОЗЛ, та група пацієнтів, що не палять мали нормальні дані спірометрії. Демографічні дані, такі як статеву приналежність та вік пацієнтів, були подібні у всіх групах. Усі пацієнти, хворі на ХОЗЛ приймали симбікорт на протязі даного дослідження.

Особливу увагу у даному дослідженні зайняло вимірювання біомаркерів. З цією метою, периферична венозна кров збиралась вранці, натщесерце 2 рази під час дослідження: під час першого візиту та через рік при повторному відвідуванні. Вимірювалась кількість лейкоцитів, ІЛ-6, ІЛ-8, СРБ та фібриноген.

Таблиця 3.1. Загальна характеристика груп хворих

Показники	ХОЗЛ (N=100)	Курці (N=24)	Ті, що не палять (N=22)	P-значення	ХОЗЛ/курці	ХОЗЛ/ті, що не палять	Курці/Ті, що не палять
Вік (роки)	61,1	56,5	52,3	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0,002
Стаж паління (пачко/роки)	43,9	40,8	0,1	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,9	27,1	26,5	0,017			
М'язова маса (кг)	43,4	54,2	51,9				

Тест mMRC	1,8	0,4	0,1	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0,001
Тест SGRQ	48,8	9,6	4,7	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Частота загострень (за останній рік)	3,3	0,0	0,0				
ССЗ (%)	47,0	25,0	18,2	< 0.001	< 0.001	< 0.001	
ОФВ1/ЖЄЛ (%)	43,5	77,6	81,1	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
ОФВ1(л)	1,3	3,2	3,3	< 0.001	< 0.001	< 0.001	
ОФВ1 (тест з бронходиллята тором)	9,4	5,3	2,9	< 0.001			
6-хвилинний тест (м)	368,0	508,0	572,0				
індекс BODE	4,6	0,8	0,1				
Лейкоцити (x10 <sup>9</sup> /л)	10,2	7,4	7,2	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
СРБ (мг/л)	3,1	негат.	негат.				
ІЛ-6 (пг/мл)	6,9	3,8	2,6	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
ІЛ-8 (пг/мл)	6,7	7,7	4,2	< 0.001	0,013	< 0.001	< 0.001
Фібриноген (г/л)	5,9	4,1	3,7	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

### 3.2. Показники запальних біомаркерів

У кожній ДГ було визначено кількість лейкоцитів, ІЛ-6, ІЛ-8, СРБ та фібриногену. Для зниження похибки та отримання точного результату, було вичислено та використано значення медіани та інтерквартильного розмаху

(тобто, 25% найменших та найбільших значень не було враховано у загальний результат). Дані внесено в таблицю 3.2.

Таблиця 3.2 Медіана та інтерквартильний розмах запальних біомаркерів, визначені на початку дослідження.

	ХОЗЛ			Курці			Група пацієнтів, що не палять	
	курці (n=62)	Колишні курці (n=48)	р-значення	курці (n=17)	Колишні курці (n=7)	р-значення	(n=22)	р-значення
Лейкоцити ( $\times 10^9/\text{л}$ )	9.6 [3.2]	8.5 [3.1]	<0.001	8.7 [2.9]	6.6 [2.2]	<0.001	7.2 [1.6]	<0.001
СРБ (мл/л)	3.1 [5.4]	3.0 [5.4]	-	0	0	-	0	-
ІЛ-6 (пг/мл)	6.9 [5.3]	6.2 [5.7]	-	3.7 [3.3]	2.6 [1.9]	-	2.6 [1.1]	-
ІЛ-8 (пг/мл)	7.4 [9.1]	6.7 [9.0]	<0.001	8.8 [11.3]	5.6 [7.2]	<0.001	4.2 [0.8]	<0.001
Фібриноген (г/л)	6.0 [6.3]	5.6 [5.0]	-	4.5 [4.2]	3.7 [3.4]	-	3.7 [1.4]	-

Згідно з даними таблиці 3.2 спостерігається значна різниця за рівнем показників, що характеризують СЗ. Так, середні значення рівня СРБ, ІЛ-6 і фібриногену у хворих на ХОЗЛ значно вищі, ніж в курців з нормальною функцією легенів і тих, хто не палить. Водночас, показник ІЛ-8 також був підвищений у пацієнтів курців без ознак ХОЗЛ (2 група). Отже, за даними наших досліджень рівень СРБ, ІЛ-6 і фібриногену не залежить від впливу тютюнового диму і є маркером загального запального процесу властивому

ХОЗЛ, тоді як показник ІЛ-8 в більшій мірі характеризує фактор паління. Загальна кількість лейкоцитів була незначно підвищена у курців, в порівнянні з тими, хто не палить.

Водночас, під час вивчення лабораторних аналізів, було виявлено, що в кожній групі був певний відсоток пацієнтів з абсолютно нормальними значеннями ЗБ. На рисунку 3.1 відображено 3 групи пацієнтів, кожна з них поділена на 4 підгрупи. Перша, позначена «0»- це група пацієнтів, у яких жоден з п'яти БЗ не був підвищений. Друга, позначена «1»- це група пацієнтів, у яких лише один показник був підвищеним. У третій категорії («2») було виявлено збільшення двох БЗ; у четвертій («3»)- трьох. У п'яту категорію, позначену, як «4+», було об'єднано пацієнтів, у яких було підвищено чотири або всі п'ять маркерів запалення.

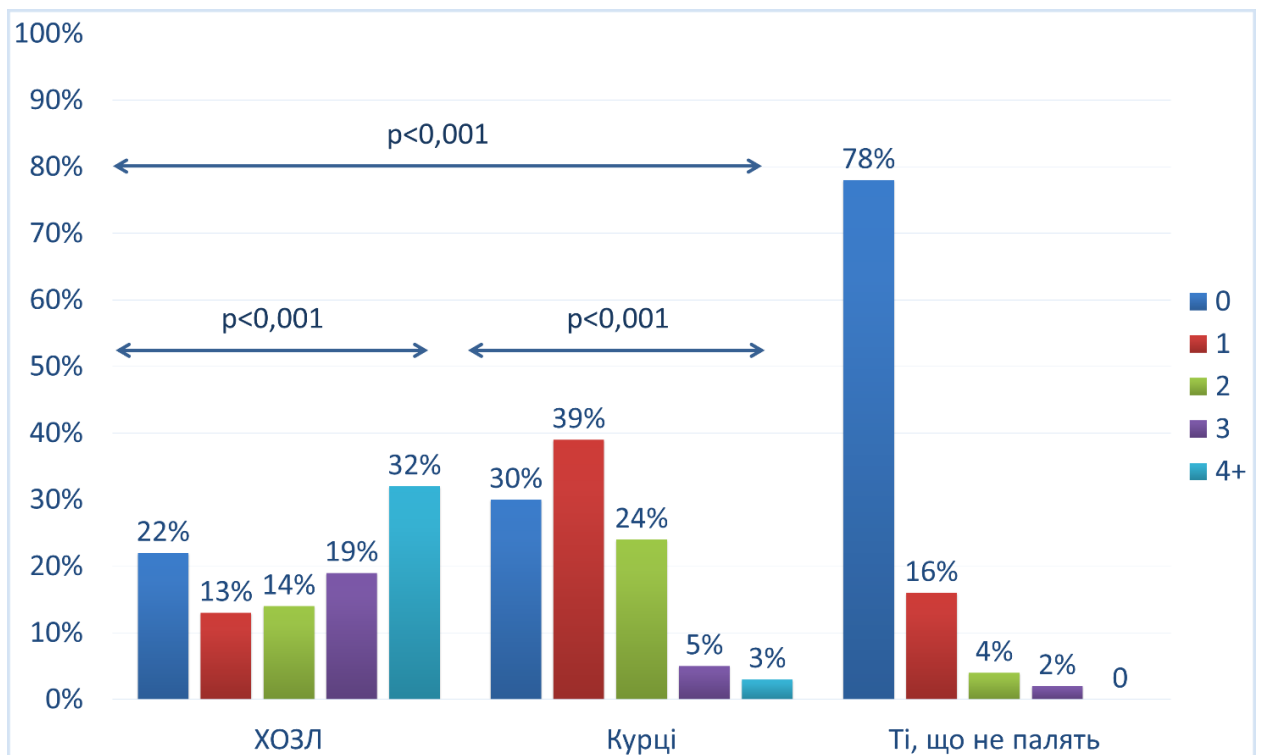


Рис 3.1 Розподіл кожної з груп пацієнтів, по кількості підвищених біомаркерів.

Як видно з рис. 3.1, у 78% пацієнтів, що не палять, 30% курців без ознак ХОЗЛ і 22% пацієнтів з ХОЗЛ не визначалось підвищення БЗ. Рис.3.1 показує, що відсоток осіб з підвищеними показниками біомаркерів значно

зміщений вліво, тобто у курців запалення більш виражене в порівнянні з пацієнтами, що не палять, але найбільші показники зберігаються у пацієнтів з ХОЗЛ (проти курців і тих, хто не палить).

Далі ми проаналізували окремо кожен з БЗ у всіх трьох групах, що представлено на рисунку 3.2. Кожен вузол являє собою один з біомаркерів, його розмір, пропорційний відсотку аномальних значень (точна цифра, вказана всередині) в кожній групі. Ширина лінії, якою зв'язані між собою вузли, вказує на взаємозв'язок підвищеного рівня біомаркерів у конкретних осіб. У групі пацієнтів, що не палять вузли невеликі та зв'язуючі лінії є рідкими і тонкими, що вказує на фактичну відсутність запалення. У курців з нормальними даними спірометрії, деякі вузли (лейкоцити, ІЛ-8) більше ( $p < 0,001$ ), ніж у пацієнтів, що не палять, тоді як інші (СРБ, ІЛ-6 і фібриноген) мають аналогічний розмір, а велика кількість широких сполучних ліній вказує на наявність значного запалення. У пацієнтів з ХОЗЛ діаграма має ще більш виражені ознаки запалення, кількість підвищених значень БЗ також зростає (лейкоцити ( $p < 0,03$ ), СРБ ( $p < 0,001$ ), ІЛ-6 ( $p < 0,001$ ) і фібриногену ( $p < 0,001$ )), в той час, як ІЛ-8 ( $p < 0,02$ ) зменшуються в розмірах у порівнянні з групою курців. Цей факт дає змогу припустити, що ІЛ-8 є маркером паління, який підвищується у відповідь на подразнення тютюновим димом.

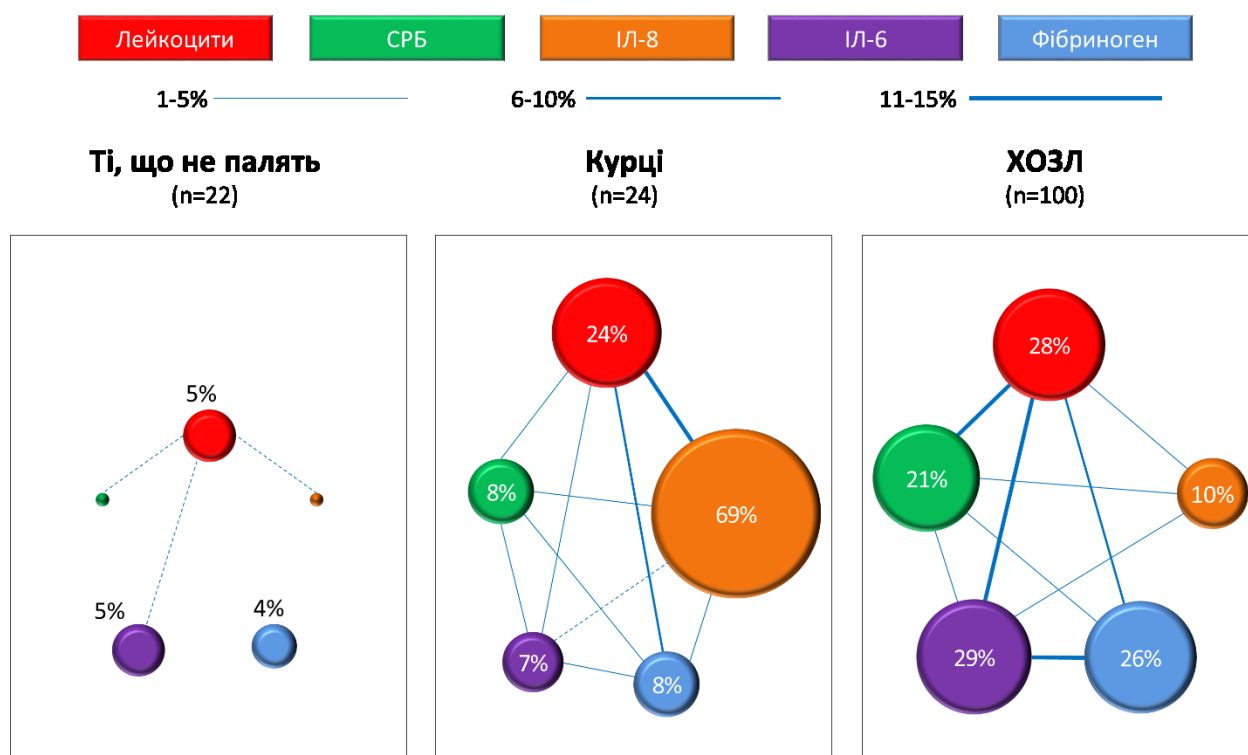


Рис. 3.2. Відсоток пацієнтів кожної групи, що мали підвищення окремого БЗ.

Усіх пацієнтів було повторно досліджено через рік нашого спостереження. Особливо, нас зацікавив факт, що 22% пацієнтів хворих на ХОЗЛ, не мали жодних лабораторних маркерів ЗП. Тому був сенс розглянути цю групу детальніше. На рисунку 3.3 група хворих на ХОЗЛ поділена на підгрупи в залежності від наявності у пацієнтів БЗ: пацієнти з відсутніми біомаркерами (лейкоцити, СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8 і фібриноген), з лише одним підвищеним БЗ, з двома та більше. На початку дослідження (ліві стовпчики), у 62% пацієнтів з ХОЗЛ було виявлено два або більше БЗ, цю саму групу перевірили через рік і вже 95% з них мали ті самі дані, тобто у 5% пацієнтів зменшився рівень запалення. Вцілому, кількість пацієнтів, що мали два та більше БЗ змінилась на 9%. (на початку дослідження -62%, та через рік -71%). Пацієнти, що не мали БЗ у крові на початку дослідження становили 22% від загальної кількості, з них 80% зберегли такі ж показники і через рік. В цілому, кількість пацієнтів, що не мали БЗ залишилась однаковою - 22%. Найбільш варіабельною виявилась підгрупа, що мала у крові один БЗ: так на початку дослідження дані пацієнти становили 16% від загальної кількості, з них лише

26% зберегли цей показник через рік. В цілому, кількість пацієнтів, що мали один БЗ зменшилась на 9% ( на початку дослідження-16%, через рік-7%). Тобто, підгрупа пацієнтів, що має один БЗ- це найменш поширена та найбільш варіабельна когорта. Лише за рахунок даної підгрупи значно збільшився відсоток загального запалення. Отже, з часом запальний процес має тенденцію до поширення у хворих на ХОЗЛ пацієнтів.

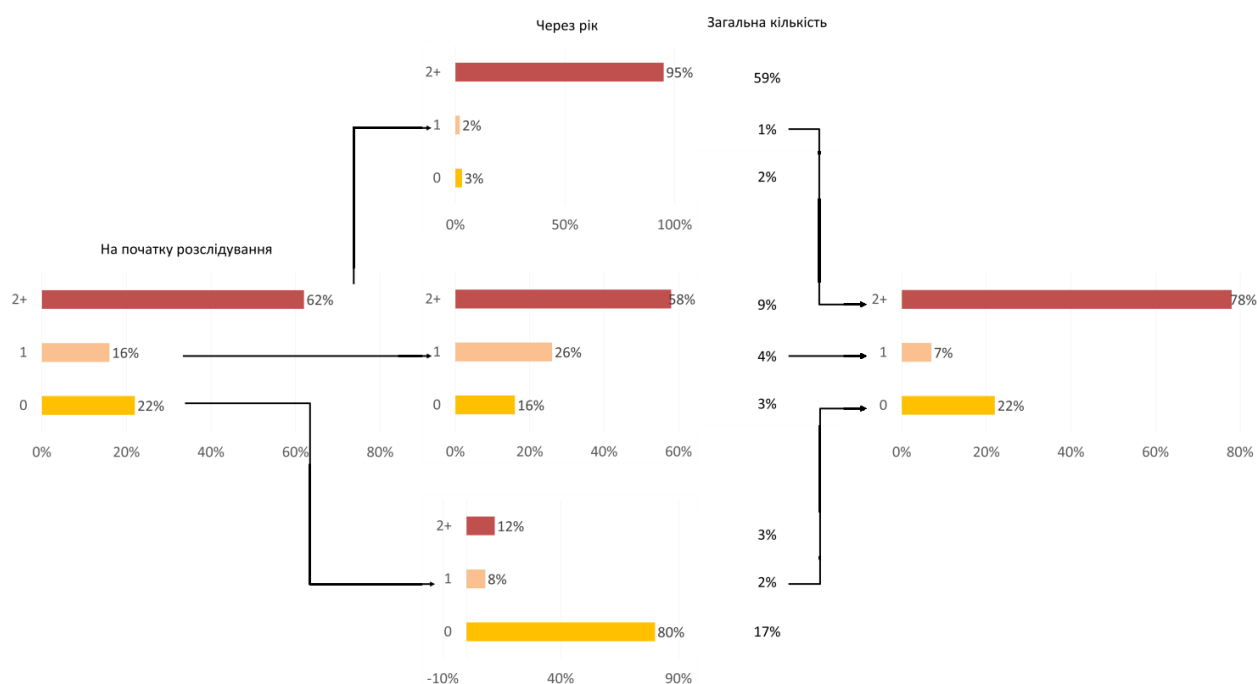


Рис 3.3. Поділ хворих на ХОЗЛ в залежності від кількості ЗБ на початку дослідження та через рік.

Для більш чіткого уявлення про зміну ЗБ на протязі року, було обрано 75 перцентилей від загальної ДГ пацієнтів хворих на ХОЗЛ. Тобто, 25% пацієнтів з найнижчими та найвищими даними не розглядались. Дані внесені в таблицю 3.3. Рівень біомаркерів залишився стабільним.



Таблиця 3.3. Рівень біомаркерів запалення у 75 перцентилей пацієнтів хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Біомаркери	На початку дослідження	Через рік
Лейкоцити (х 10 <sup>9</sup> /л)	9,1	9.5
СРБ(мг/л)	3.2	3.1
ІЛ-6 (пг/мл)	6.4	6.6
ІЛ-8 (пг/мл)	7.3	7.2
Фібриноген (г/л)	5.9	6.1

Вираженість системного запалення значно зростає з кожним ступенем ХОЗЛ. Дані зображені на рис 3.4, де «0»- позначено підгрупу пацієнтів з ХОЗЛ, що не мали в крові жодного з БЗ; «3+»- позначено підгрупу пацієнтів ХОЗЛ, у яких виявлено три та більше БЗ. На рис. 3.4, чітко прослідковується пряма залежність. Тоді, як у решти пацієнтів мінливість виражена незначно (рис 3.5). Але такі пацієнти мали тенденцію до збільшення запальної реакції. За допомогою детального аналізу п'яти біомаркерів у кожній групі протягом року, визначено стабільний перебіг в межах кожної групи.(рис 3.5).

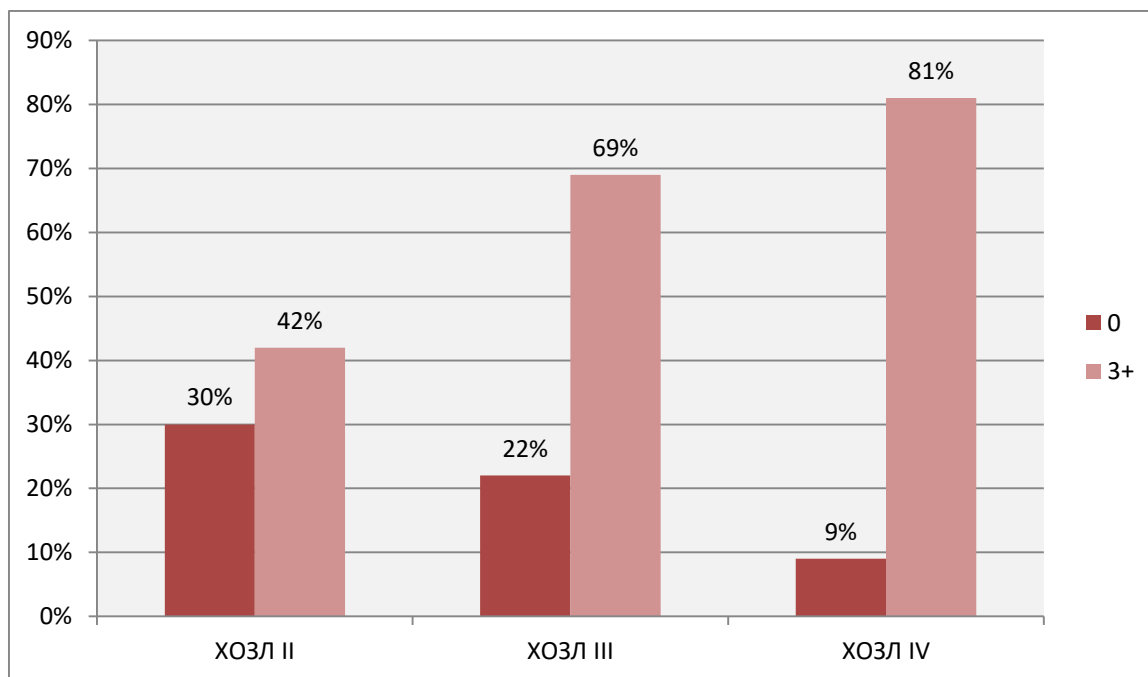


Рис 3.4. Співвідношення пацієнтів з та без маркерів запалення в залежності від стадії ХОЗЛ.

На рис.3.5 Кожен вузол являє собою один з біомаркерів, його розмір, пропорційний відсотку аномальних значень (точна цифра, вказана всередині) в кожній групі. Ширина лінії, якою зв'язані між собою вузли, вказує на взаємозв'язок підвищеного рівня біомаркерів у конкретних осіб.

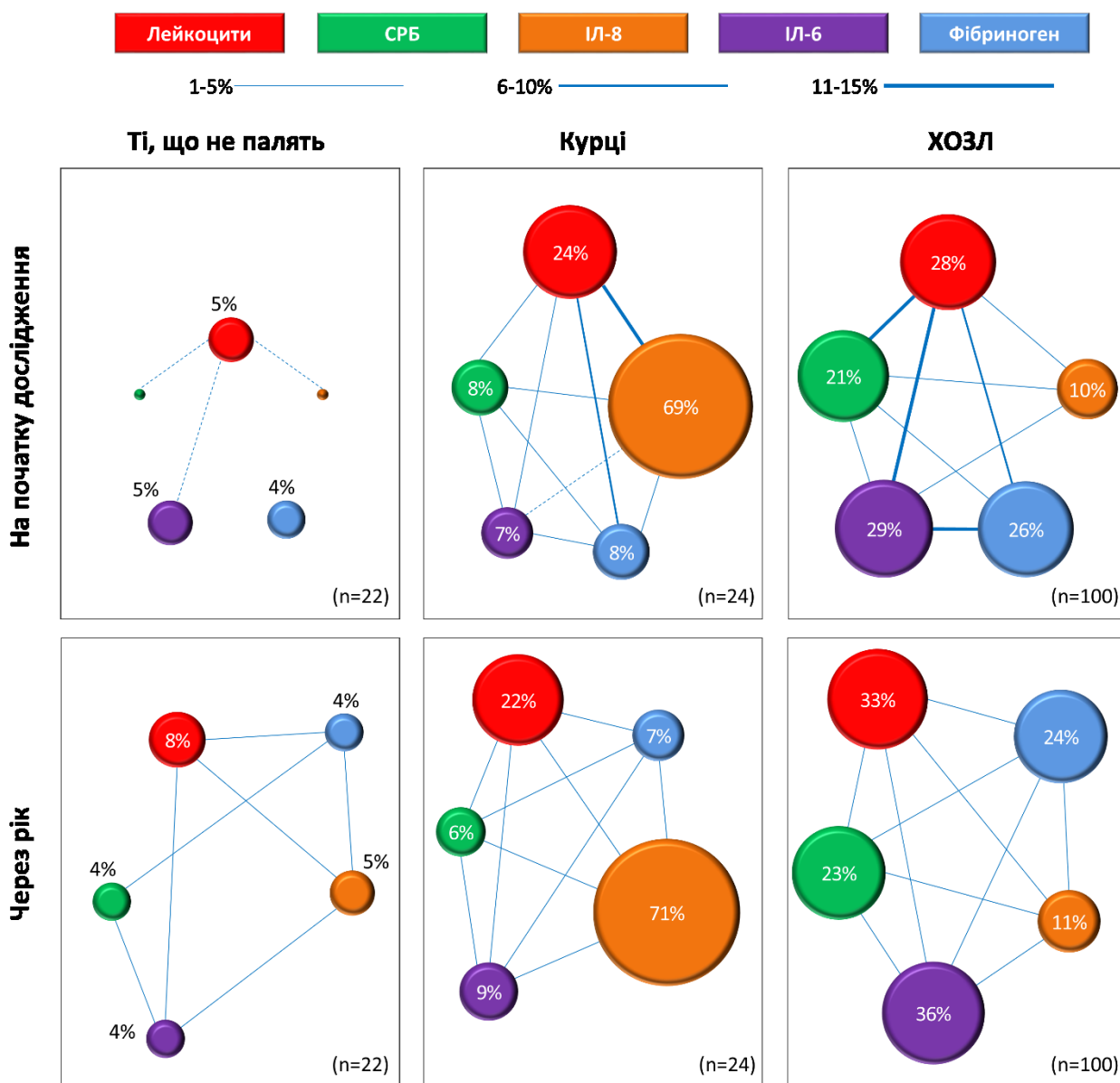


Рис 3.5. Відсоток пацієнтів кожної групи, що мали підвищення окремого біомаркера запалення на початку дослідження та через рік.

### 3.3. Розгляд результатів спірометрії.

Функцію зовнішнього дихання досліджували на апараті “Комплекс спірографічний - Спіроком”, виробник НАУ ”ХАІ” Визначали об’єм

форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ1), форсовану життєву ємкість легень (ФЖЕЛ), індекс Тифно - ОФВ1/ФЖЕЛ, проводили тест з бронходилататором для визначення відсотка зворотності бронхообструкції. Дані внесено в таблицю 3.3.

Таблиця 3.3. Загальна характеристика показників спірометрії в досліджуваних групах

Основні Характеристики	Група 1	Група 2	Група 3
ОФВ1, мл/с	1389,1±102,7	3257,6±143,4	3371,9±169,2
ОФВ1/ЖЄЛ, %	43,6±3,1	77,6±8,6	81,1±7,4
ОФВ1, тест з бронходилататором %	9,4±1,3	5,3±0,7	2,9±0,5

Згідно з даними таблиці 3.3 у хворих на ХОЗЛ показник ОФВ1 в середньому на 1868,5 мл/с нижчий, ніж в групі курців, та на 1982, 8 мл/с нижчий, ніж в контрольній групі; показник індекса Тіфно нижчий на 34% й 37,5% відповідно

У всіх пацієнтів було визначено якість життя (ЯЖ), основуючись на таких параметрах, як: індекс BODE, частота загострень, наявність супутньої патології ССС, ступінь задишки за шкалою mMRC, в залежності від показників спірометрії. Дані занесені у таблицю 3.4. Як ми бачимо з таблиці 3.4, пацієнти з аналогічними показниками спірометрії мають різні показники ЯЖ.

Таблиця 3.4 Показники якості життя хворих на ХОЗЛ в залежності від ОФВ1.

Показники	Дані спірометрії		
	ОФВ1 50-70% від належного	ОФВ1 30-50% від належного	ОФВ1 ≤ 30% від належного
Індекс BODE	4,3±0,1	8,2±0,2	8,8±0,4
Шкала mMRC	0,6±0,1	1,8±0,1	3,1±0,2
Частота загострень	4,9±0,3	5,4±0,2	5,6±0,2
Захворювання ССС, %	48,2	52,7	55,3
Кількість підвищених маркерів запалення	3,9±0,2	4,7±0,2	4,6±0,1

Для подальшого дослідження було аналізовано дані спірографії усіх пацієнтів в залежності від наявності БЗ. Пацієнтів було розділено на три підгрупи: до першої підгрупи увійшли пацієнти, що не мали в крові жодного підвищеного показника запалення, до другої - ті, що мали один чи два підвищених БЗ, до третьої - три та більше (рис. 3.6).

Згідно проаналізованих даних, ступінь прохідності дихальних шляхів обернено пропорційна ступеню запалення.

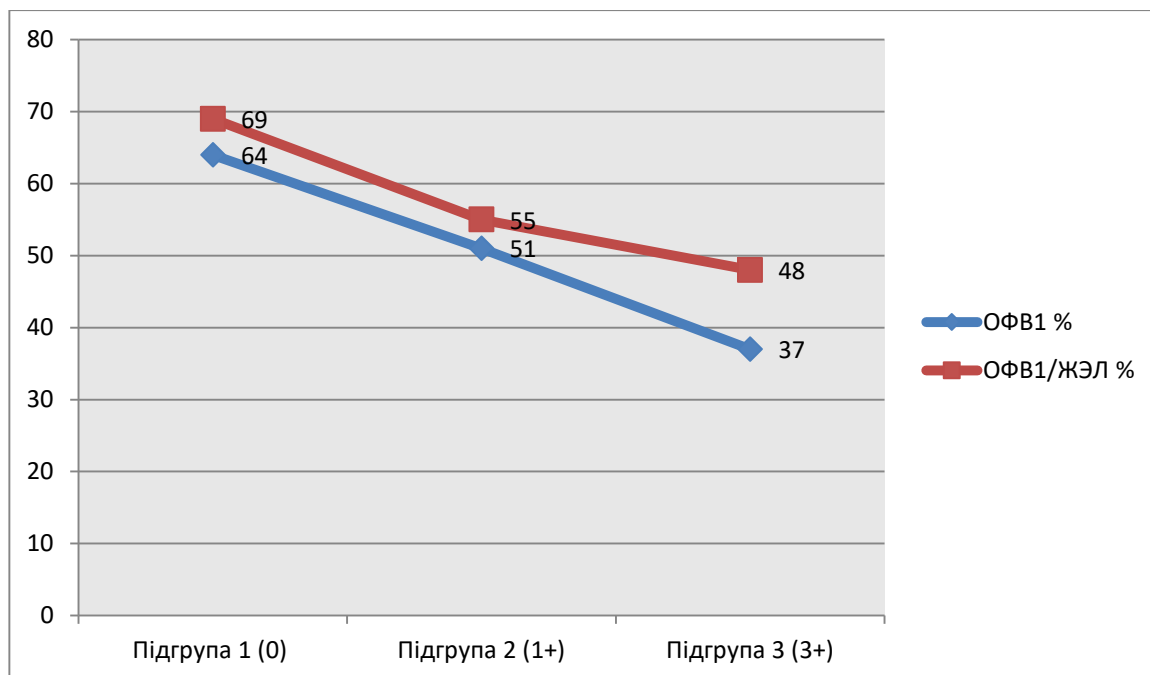


Рис. 3.6 Дані спірографії пацієнтів в залежності від наявності БЗ.

### 3.4 Розгляд ІМТ у хворих на ХОЗЛ

У всіх пацієнтів визначались ІМТ за допомогою формули :  $ІМТ = \frac{\text{вага(кг)}}{\text{зріст}^2(\text{м})}$  а також безжирова маса тіла (БМТ). Дослідження БМТ проводилось на вагах – аналізаторі « Tanita BC-730», виробник «Tanita», Японія. Для проведення дослідження для кожного піддослідного попередньо було введено такі дані, як зріст, вік та стать.

У дослідженні було встановлено особливості змін показників функції зовнішнього дихання за наявності та відсутності ожиріння (залежно від статусу паління) у хворих на ХОЗЛ. Показники ФЗД вивчені у осіб із нормальними даними спірометрії з ІМТ менше 30, які розділені на дві підгрупи в залежності від статусу паління ( 41 особи, що палять та 39 особи, що не палять). Друга підгрупа включала осіб із ожирінням ( 11 осіб, що палять та 9 осіб, які не є курцями). Дані внесено в таблицю 3.5. Встановлена різниця між показниками спірометрії в осіб з нормальним ІМТ та в осіб з ожирінням. Так група пацієнтів з ожирінням, що палять мали нижчий

показник ОФВ1 на 21,3% та ОФВ1/ЖЄЛ на 19,8 % ніж у осіб, що палять з ІМТ $\leq$ 30. А група пацієнтів, що не палять мали нижчий показник ОФВ1 на 24,3% та ОФВ1/ЖЄЛ на 19,5 % ніж у осіб, що не палять з ІМТ $\geq$ 30.

Таблиця 3.5. Показники функції зовнішнього дихання у осіб з нормальним ІМТ та при ожирінні залежно від статусу паління.

Показники	ІМТ $\leq$ 30		ІМТ $\geq$ 30	
	Особи, які палять (N=41)	Особи, які не палять (N=39)	Особи, які палять (N=11)	Особи, які не палять (N=9)
ОФВ1, мл/с	1572,5 $\pm$ 163,8	2407,2 $\pm$ 189,2	1238,7 $\pm$ 132,4	1824,4 $\pm$ 168,2
ОФВ1/ЖЄЛ, % від належного	53,2 $\pm$ 3,4	62,8 $\pm$ 4,1	42,7 $\pm$ 6,9	50,6 $\pm$ 8,6

Далі було проаналізовано показники ФЗД за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння. Дані спірографії виявились найменшими у пацієнтів з дефіцитом маси тіла. У даної групи ОФВ1 виявився на 18,1%, а ОФВ1/ЖЄЛ на 8,2% нижчим ніж у пацієнтів ХОЗЛ, що мали ожиріння (таблиця 3.6).

Таблиця 3.6. Показники функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ в залежності від маси тіла

Показники	ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла N=20	ХОЗЛ з нормальною масою тіла N=23	ХОЗЛ з надмірною масою тіла N=32	ХОЗЛ із ожирінням N=25
ОФВ1 , мл/с	1254,8 $\pm$ 106,3	2509,3 $\pm$ 146,9	2185,1 $\pm$ 124,4	1531,5 $\pm$ 111,2
ОФВ1/ЖЄЛ, % від належного	42,8 $\pm$ 2,4	67,2 $\pm$ 6,4	64,9 $\pm$ 4,3	46,6 $\pm$ 3,7

Відомо, що знижена маса скелетних м'язів може суттєво впливати на перебіг ХОЗЛ. Тому, завданням дослідження стало вивчення структури тіла хворих на ХОЗЛ залежно від індексу маси тіла за допомогою електронного аналізатора.

Як вказано на рис. 3.7, маса скелетних м'язів прямопропорційно знижується зі ступенем тяжкості ХОЗЛ. Так, поширеність низької маси скелетних м'язів коливається від 19,7% (при легкій або помірній стадії ХОЗЛ низька маса скелетних м'язів визначалась у 16 з 81 пацієнта) до 42,1% (при тяжкій стадії ХОЗЛ низька маса скелетних м'язів визначалась у 8 пацієнтів з 19).

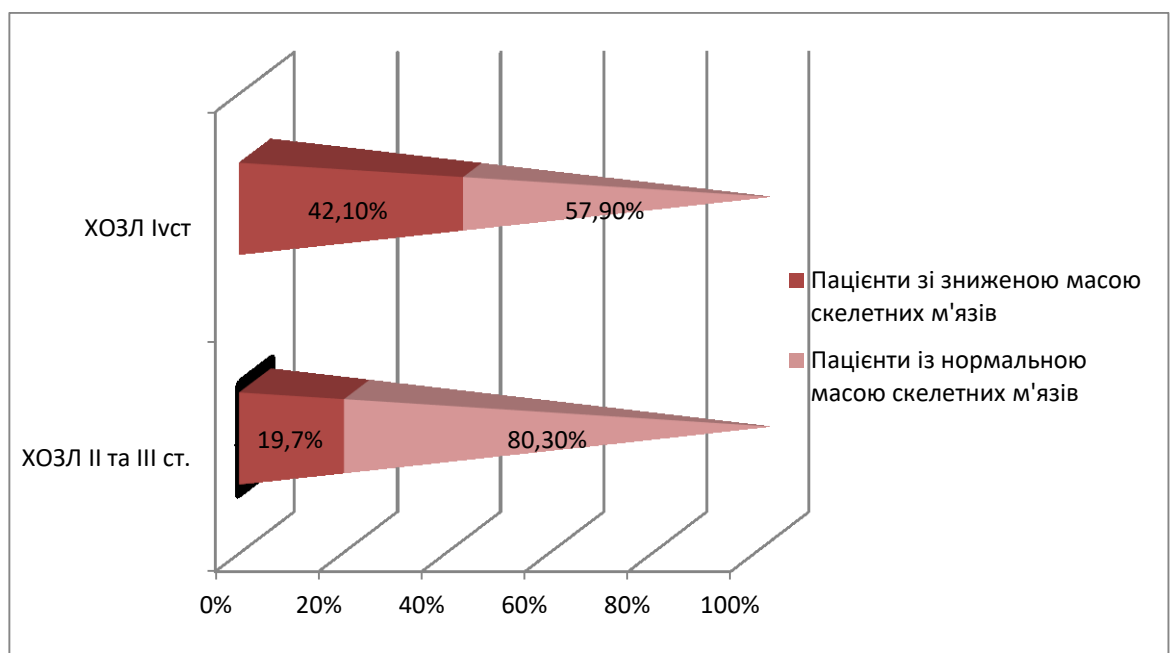


Рис 3.7. Поширеність зниженої маси скелетних м'язів.

Детальний розбір показників електричного аналізатору внесено у таблицю 3.6. При аналізі показників електричного аналізатору було виявлено, що у пацієнтів з дефіцитом маси тіла значно знижений відсоток м'язової маси- на 23,6% нижча, ніж у хворих із нормальною масою тіла, на 25,9% нижча, ніж у хворих із надмірною масою тіла та на 34,6% нижча, ніж у хворих із ожирінням. За даними аналізу було відмічено, що пацієнти з ХОЗЛ та ожирінням мали найбільшу м'язову масу та значно вищий рівень вісцерального жиру - на 26,3% вищий, ніж у пацієнтів з надмірною масою

тіла, на 32,9% вищий, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла та на 51,8% вищий, ніж у хворих з дефіцитом маси тіла.

Таблиця 3.6. Показники електронного аналізатора у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння.

Показники	ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла N=20	ХОЗЛ з нормальною масою тіла N=23	ХОЗЛ з надмірною масою тіла N=32	ХОЗЛ із ожирінням N=25
Маса тіла, кг	52,28±1,24	66,89±0,98	78,30±1,11	95,56±1,52
Ріст, см	171,46±1,54	170,4±0,93	168,87±0,96	170,13±1,02
ОТ/ОС	0,65±0,01	0,72±0,01 p<0,05	0,86±0,01 p<0,001 p1<0,001	1,12±0,02 p<0,001 p1<0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	17,52±0,32	22,87±0,23 p<0,001	27,93±0,18 p<0,001 p1<0,001	32,29±0,46 p<0,001 p1<0,001 p2<0,001
% вмісту жиру в організмі	15,04±2,13	18,15±1,16 p>0,05	27,14±1,49 p<0,001 p1<0,001	35,17±0,49 p<0,001 p1<0,001 p2<0,001
М'язова маса, кг	40,23±1,62	52,65±0,91 p<0,05	54,29±1,76 p<0,001 p1>0,001	61,48±1,35 p<0,001 p1<0,001 p2<0,001
Рівень вісцерального	7,58±0,75	10,55±0,61 p<0,05	11,60±0,44 p<0,001	15,72±0,63 p<0,001



жиру			$p1 > 0,05$	$p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$
------	--	--	-------------	------------------------------

Примітка.  $p$  – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла;  $p1$  – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла;  $p2$  – вірогідність відмінностей у порівнянні із групою хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла.

У даному дослідженні проводився аналіз ступеню загального запалення в залежності від ІМТ (рис 3.8). Для цього усіх пацієнтів було поділено на чотири підгрупи в залежності від ІМТ: перша- особи з дефіцитом маси тіла, друга- пацієнти з нормальним ІМТ, третя- особи з надлишковою масою тіла, четверта- пацієнти, що мають ожиріння. Кожну підгрупу було розподілено в залежності від наявності БЗ: «0»- позначено тих, що не мають жодного підвищеного рівня БЗ; «1+»- позначено пацієнтів, що мають один чи два підвищених рівнів БЗ; «3+»- три та більше. При аналізі показників було виявлено, що найвищий рівень запалення спостерігається у пацієнтів з дефіцитом маси тіла: на 35,9% вище, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла, на 24,7 % вище, ніж у хворих з надлишковою масою тіла та на 21% вище, ніж у пацієнтів що мають ожиріння.

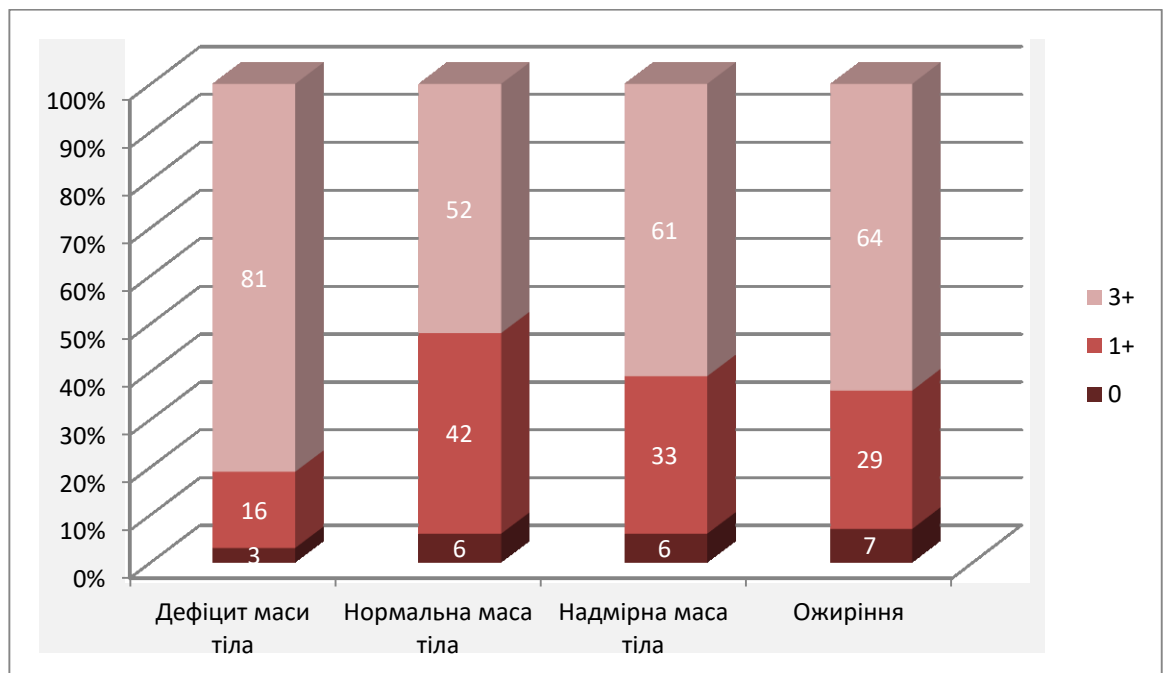


Рис. 3.8. Ступінь загального запалення в залежності від ІМТ

### 3.5 Аналіз індексу BODE

Для прогнозу тяжкості перебігу ХОЗЛ усіх пацієнтів було проаналізовано за допомогою інтегрального показника, а саме індекса BODE. Ці дані було співставлено з показниками біомаркерів запалення.

Найвищий бал, що означає 20% вірогідності 4-річної тривалості життя, було зареєстровано у 22 пацієнтів (15,2%); найнижчий, що означає 80% вірогідності 4-річної тривалості життя, було зареєстровано у 41 пацієнта (28,6%); бал, що означає 70% вірогідності 4-річної тривалості життя, виявлено у 56 пацієнтів (38,8%); у 25 пацієнтів (17,4%) вірогідності 4-річної тривалості життя склала 60% (рис. 3.8).

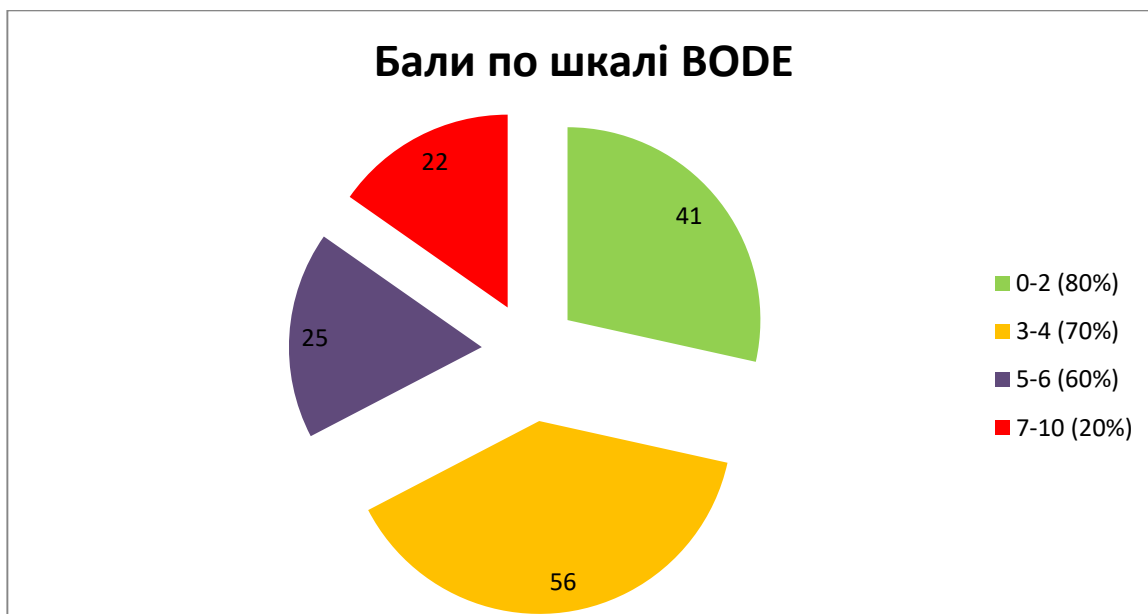


Рис. 3.8. Прогноз тривалості життя пацієнтів ХОЗЛ за даними індексу BODE.

Кожну виділену підгрупу було досліджено на БЗ. «0»- позначено пацієнтів, що не мають жодного підвищеного БЗ; «1+»-особи, що мають один або два підвищених БЗ; «3+»- ті, що мають три та більше. Дані зображені на рис. 3.9. У підгрупі пацієнтів з 20% 4-річною тривалістю життя виявлено найвищу ступінь системного запалення – у 19 пацієнтів (86,4%); у групі з 80% 4-

річною тривалістю життя ступінь системного запалення була найнижчою – у 11 пацієнтів (26,8%).

Відмічено пряму залежність між тяжкістю прогнозу пацієнтів ХОЗЛ за даними шкали індексу BODE та ступенем загальної запальної реакції.

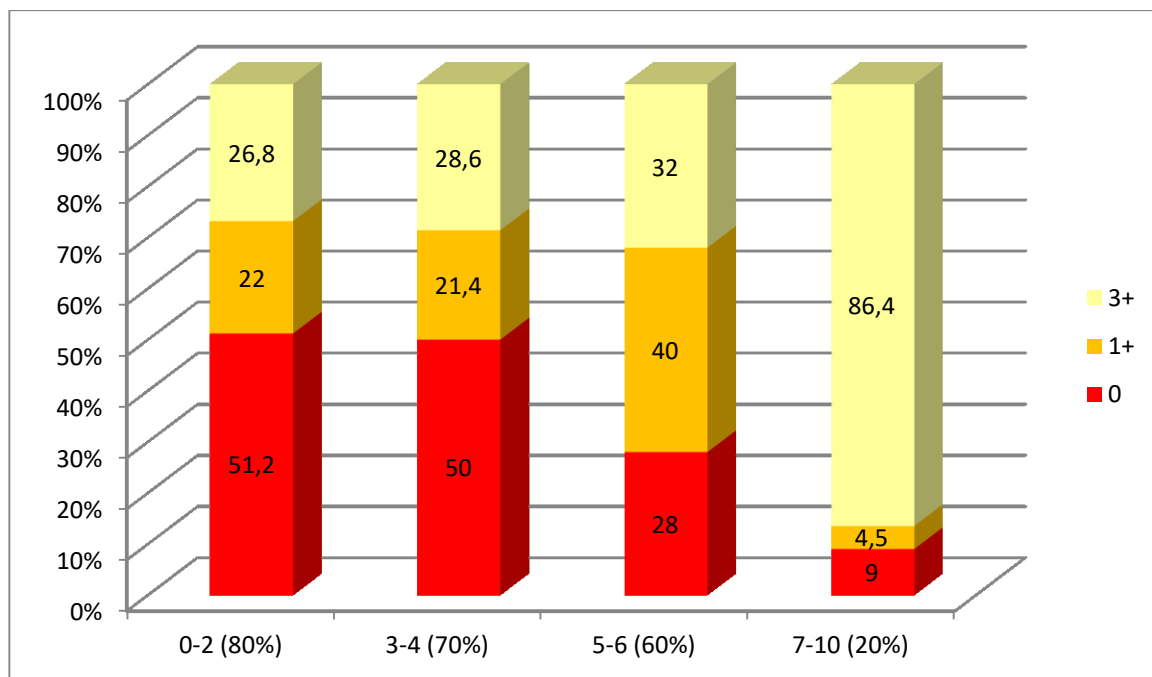


Рис. 3.9. Ступінь системного запалення у пацієнтів, розподілених за шкалою BODE.

### 3.6 Інші прогностичні показники

У дослідженні було звернено увагу на такі параметри як: стаж паління, ступінь задишки, частота загострень, наявність супутньої патології. Дані цих показників було співставлено з показниками БЗ. Результати досліджень внесено у таблицю 3.7. Усіх пацієнтів ХОЗЛ було розподілено на три підгрупи в залежності від наявності БЗ: «0»- позначено тих, що не мають жодного підвищеного рівня БЗ; «1+»- позначено пацієнтів, що мають один чи два підвищених рівнів БЗ; «3+»- три та більше.

Таблиця 3.7 Прогностичні показники у груп пацієнтів в залежності від кількості запальних цитокінів

Показник	0	1+	3+
Стаж паління (пачко/роки)	17,23±3,2	36,19±5,8	48,52±4,6
mMRC	0,8±0,9	1,5±1,1	1,8±0,4
Супутня патологія (%)	19,6	37,2	43,8
Частота загострень (за останній рік)	0,3±0,1	1,8±0,78	4,8±0,86

Так, найгірші показники ЯЖ виявлено у пацієнтів, що мали значний ступінь запалення; найнижчі – у пацієнтів, що не мали ознак запалення. Отримані дані чітко вказують на пряму лінійну залежність від наявності ХСЗ.

## Висновки:

1. Згідно з результатами наших досліджень у 78% хворих на ХОЗЛ спостерігаються маркери системного запалення.
  - ІЛ-8 є лише відповіддю на тютюновий дим, і не є специфічним маркером запалення ХОЗЛ, тоді як СРБ, ІЛ-6 і фібриноген не залежать від впливу тютюнового диму;
  - Запальний процес має тенденцію до поширення у хворих на ХОЗЛ з часом: зростання кількості пацієнтів з підвищенням декількох маркерів запалення;
  - Прослідковано прямий кореляційний зв'язок між стадією ХОЗЛ та вираженістю СЗ: 3 маркери СЗ спостерігались у 42%, 69% та 81% хворих з I, II та III ст відповідно.
2. У хворих на ХОЗЛ спостерігається зворотній кореляційний зв'язок між ступенем вираженості СЗ і показниками ФЗД: зі збільшенням ступеня СЗ зменшуються показники ФЗД.
3. Незалежно від ІМТ, показники ФЗД у хворих на ХОЗЛ курців значно нижчі, ніж у таких, що не палять. Проте, якщо порівнювати ці показники серед курців з різним ІМТ, то вони достовірно нижчі з  $ІМТ \geq 30$  і значення показників ОФВ1 та ОФВ1/ФЖЄЛ складають: 42,7% та із 53,2% у курців, 62,8 % порівняно із 50,6% у тих, хто не палить.
4. За модифікованим індексом BODE з урахуванням даних електронного аналізатора хворі на ХОЗЛ з наявними ознаками СЗ із ожирінням мають гірший прогноз та тяжчий перебіг, ніж хворі із надмірною масою тіла, проте кращий прогноз і легший перебіг, ніж хворі із дефіцитом маси тіла.

### **Практичні рекомендації:**

1. Кожному пацієнту з ХОЗЛ необхідно проводити дослідження на наявність біомаркерів запалення. Лікувальна тактика повинна мусить корегуватися в залежності від наявності або відсутності запальних цитокінів.
2. Для кращого визначення загального стану пацієнтів необхідно використовувати стандартні опитувальники на зразок SGRQ, котрі пацієнт заповнює самостійно; а також розроблений модифікований індекс BODE з обчисленням показників електронного аналізатора, спірометрії, шкали задишки mMRC та тесту із 6-хвилинною ходьбою.

### Список використаних джерел:

1. Авдеев С.Н. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких: особенности терапии. Болезни органов дыхания. 2010; 1: 23-28.
2. Авдеев С.Н., Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. Пульмонология. 2007; 2: 104-116.
3. Аверьянов, А. В. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2009; 3: 9–14.
4. Антонов, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких у курящих: ранняя стадия болезни. Терапевтический архив. 2009; 3; 82-84.
5. Бархатова Д.А. Системное воспаление и состояние нутритивного статуса при хронической обструктивной болезни легких. Автореф. дис. канд. мед. наук. 2009; 26.
6. Вермель А.Е. Современная терапия хронической обструктивной болезни легких и ее перспективы. Клиническая медицина. 2007; 1: 8-15.
7. Воронкова О.О. Состояние системы провоспалительных цитокинов и неспецифических маркеров воспаления у больных ХОБЛ и динамика их на фоне лечения бронхолитическими средствами. Дисс., канд., М., 2006; 112.
8. Гашинова К.Ю. Системні прояви та коморбідність у амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ. Український пульмонологічний журнал. 2013; 2; 41-45.
9. Гельцер, Б.И. Система цитокинов и болезни органов дыхания. Терапевтический архив; 2002; 11; 94-97.
10. Долинина Л.Ю. Сравнительный анализ уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стадии заболевания. Архив внутренней медицины. 2012; 1(3): 64-67.
11. Еникеев О.А. Характер экспрессии цитокинов системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких легкой

и средней степени тяжести в динамике обострения. Медицинский вестник Башкоростана. 2012; 1(7): 43-45.

12. Королева А.А. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких. Военная медицина. 2013; 2: 51-53.

13. Лепявко А. А. Ліпідний профіль крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2012; 2: 76-78.

14. Лещенко И.В. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2012; 2: 108-116.

15. Лещенко, И. В. Основные направления лечения хронической обструктивной болезни легких. Терапевтический архив. 2007; 8; 75-84.

16. Ляшук П. М., Ляшук Р.П., Актуальні питання системної терапії глюкокортикоїдними препаратами. Новости медицины и фармации. 2007; 1: 16-17.

17. Ляшук П.М. Рецензія на монографію М.С. Регеди «Бронхіти». Лікар.справа. 2006; 1-2: 121.

18. Ляшук П.М. Рецензія на монографію М.Ю. Коломойця, С.В. Коваленко «Хронічний обструктивний бронхіт: сучасні погляди на патогенез, діагностику та лікування» (Чернівці: Медик, 2003. – 114 с.). Бук. мед. вісник; 2006; 1: 122-123.

19. Ляшук П.М., Коваль Г.Д., Станкова Н.І. Актуальні питання хронічного бронхіту. X Конгрес світової федерації українських лікарських товариств. Чернівці-Київ-Чикаго. 2004: 256.

20. Ляшук, П. М., Коваль Г.Д., Ляшук Р.П. Актуальні питання хронічних обструктивних захворювань легень (огляд літератури та власні спостереження). Клінічна імунологія. Алергологія. 2011; 2: 38-40.

21. Мамаева М.Г. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. Сибирское медицинское оюозрение. 2014; 1: 12-19.



22. Мостовий Ю.М., Демчук Г.В., Побережець В.Л. Дисфункція скелетних м'язів при хронічному обструктивному захворювання легень. Здоров'я України. 2014; 12-13.
23. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень». Київ. 2013: 146.
24. Невзорова В.А., Бархатова Д.А., Бродская Т.А. и др. Состояние нутритивного статуса и опыт его коррекции при хронической обструктивной болезни легких. Тихоокеанский медицинский журнал. 2010; 4; 28–32.
25. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М. Наука. 2009; 392.
26. Новик Г.А., Боричев А.В. Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей. СПб.: ГПМА. 2007: 68.
27. Овчаренко С.И. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких и исследование ECLIPSE: первые результаты. Пульмонология. 2011; 3: 113-117.
28. О कोरोков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Диагностика болезней сердца и сосудов. Москва. 2004; 8: 309-409.
29. Приступа Л.Н., Винниченко Л.Б. Хронічне обструктивне захворювання легень. Пульмонологія: Навчальний посібник. Суми: вид-во СумДУ. 2009: 110-130.
30. Прозорова Г.Г., Волкорезов И.А., Пашкова О.В. Особенности клинического течения ХОБЛ: роль системного воспаления. Прикладные информационные аспекты медицины. 2009; 12.
31. Распутіна Л.В. Коморбідність неспецифічних захворювань органів дихання та серцево-судинної системи в практиці лікаря. Український пульмонологічний журнал. 2011; 4; 25-27.

32. Рекалова Е.М. Клинико-иммунологические характеристики различных фенотипов хронического обструктивного заболевания легких. Український пульмонологічний журнал. 2011; 3: 34-37.
33. Рязанов А.С. Особенности клинического течения ХОБЛ при метаболическом синдроме: роль системного воспаления. Ожирение и метаболизм. 2010; 2: 49-51.
34. Середюк Н.М. Патогенетичні механізми синдрому бронхіальної обструкції при хронічному обструктивному захворюванні легень. Київ: Медицина. 2009: 511-533.
35. Ступницька Г.Я. Хронічне обструктивне захворювання легень: дві сторони однієї медалі. Український терапевтичний журнал. 2013; 4: 85-91.
36. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Взаимосвязь клинико-функционального статуса и качества жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких. Сиб. Консилиум. 2008; 1 (64): 48–52.
37. Феценко Ю.И. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания легких. Український пульмонологічний журнал. 2010; 1: 6.
38. Феценко Ю.И. Хроническое обструктивное заболевание легких – актуальная медико-социальная проблема. Український пульмонологічний журнал. 2011; 2: 6.
39. Цветкова О.А., Абидов А.М. Роль макрофагов и цитокинов в формировании воспаления и прогрессировании хронической обструктивной болезни легких. Российские медицинские вести. 2010; 3; 21–25.
40. Цветкова О.А., Воронкова О.О. Динамика провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО-а в сравнении с неспецифическими маркерами воспаления у больных ХОБЛ на фоне терапии  $\beta_2$ -агонистами длительного действия. XI Всероссийский конгресс «Человек и лекарство». Сборник тезисов. 2004; 278.

41. Цветкова О.А., Воронкова О.О. Состояние системы провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. 2005;3; 96-100.
42. Цветкова, О.А., Воронкова О.О. Роль провоспалительных цитокинов в прогрессировании ХОБЛ и их динамика на фоне длительной бронхолитической терапии. Российское респираторное общество. XIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник тезисов. 2004; 546.
43. Черняк Б.А., Петровский Ф.И. Воспаление при ХОБЛ и возможности фармакотерапевтического контроля. Пульмонология и аллергология. 2008; 1: 23–24.
44. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Черняк Б.А. и др. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования «Икар-ХОБЛ». Пульмонология. 2005; 1; 93-102.
45. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Пульмонология. 2008; 2; 5-1.
46. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистические методы обработки данных медицинских исследований. СПб.: ВМЕДА. 2005; 292.
47. Agusti A., Noguera A., Sauleda J., Sala E., Pons J., Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir. 2003; 21: 347–360.
48. Agusti A., Thomas A. Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am. Thorac. Soc., 2006; 3(6): 478-481.
49. Ambrosino N., Bruletti G., Scala V. et al. Cognitive and perceived health status in patient with chronic obstructive pulmonary disease surviving acute on chronic respiratory failure: a controlled study. Intensive Care Med. Feb. 2002;.28(2): 170- 177.

50. Andreassen. H., Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective. *Eur. Respir. J.* 2003;46: 2-4.
51. Bahceci M., Gokalp D., Bahceci S. et al. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? *J. Endocrinol. Invest.* 2007; 30 (3): 210–214.
52. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 1165–1185.
53. Barnes P.J., Chowdhury B., Kharitonov S.A. et al. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 6–14.
54. Barnes P.J., Ito K., Adcock I.M. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 2004; 363: 731–733.
55. Bemt L., Smeele I.J.M., Kolkman M. et al. Low body mass index, airflow obstruction, and dyspnea in a primary care COPD patient population. *Prim. Care Respir. J.* 2010; 12; 118-123.
56. Berg A.H., Combs T.P., Scherer P.E. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13(2):84-9.
57. Breyer M.K., Rutten E.P.A., Locantore N.W. et al. Dysregulated adipokine metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012; 42 (9): 983–991.
58. Brutsche M.N., Downs S.H., Schindler C. et al. Bronchial hyperresponsiveness and development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA Cohort Study. *Thorax* 2006; 61: 671-677.
59. Burgel P.R., Nesme-Meyer P., Chanez P., et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*; 2009; 135 (4); 975-982.

60. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1224–1238.
61. Celli B.R., MacNee W., ATS / ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
62. Chung K. F., Adcock I.M. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *European Respiratory Journal.* 2008; 6: 1334-1356.
63. Coin A., Sergi G., Marin S. Predictors of low bone mineral density in elderly males with chronic obstructive pulmonary disease: the role of body mass index. *Aging Male*; 2010; 2. 142–147.
64. Cote C. G. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *European Respiratory Journal.* 2005; (26); 4: 630-636.
65. Cozzola M., Novelli G. Biomarkers in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 6; 493-500.
66. Dahl M., Nordestgaard B.G. Markers of early disease and prognosis in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2009; 4: 157-167.
67. Debigare R., Cote C.H., Maltais F. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical relevance and mechanisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1712–1717.
68. E. G. W. L. Vanfleteren, M. A. Spruit, M. Groenen. Clusters of Comorbidities Based on Validated Objective Measurements and Systemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2013; 7: 728–735.
69. Eagan T.M.L., Aukrust P., Ueland T. et al. Body composition and plasma levels of inflammatory biomarkers in COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 1027–1033.

70. Eid A.A., Ionescu A.A., Nixon L.S. et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1414–1418.
71. Ekberg-Aronsson M., Pehrsson K., Nilsson J.A., et al. Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respir Res.* 2005; 6 (1); 98.
72. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580.
73. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report . National Heart, Lung, and Blood Institute. Update 2011. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
74. Hacken N.H. Physical inactivity and obesity: relation to asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.*-2009; 8: 663-667.
75. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. COPD phenotypes: The future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182; 598–604.
76. Heijdra Y.F., Pinto-Plata V., Frants R., Rassulo J., Kenney L., Celli B.R. Muscle strength and exercise kinetics in COPD patients with a normal fat-free mass index are comparable to control subjects . *Chest.* 2003; 124 (1): 75–82.
77. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*; 2004; 364; 709-721.
78. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363; 1128-1138.
79. Ito K., Barnes P.J. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest.* 2009; 1: 173-180.
80. Julia C., Czernichow S., Charnaux N. et al. Relationships between adipokines, biomarkers of endothelial function and inflammation and risk of type 2 diabetes. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2014; 105 (2): 231–238.

81. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath. *Biomarkers* 2002; 7: 1–32.
82. Kumor Kisulewska A., Kierszniewska Stepień D., Pietras T. et al. Assessment of leptin and resistin levels in patients chronic obstructive pulmonary disease. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2013; 123 (5): 215–220.
83. L. M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghé, K. F. Rabe. Complex chronic comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal*. 2008.; 31(1): 204- 212.
84. L.T. Wier, G. W. Ayers, A. S. Jackson. Determining the amount of physical activity needed for long-term weight control. *International Journal of Obesity*. 2001; 5; 613–621.
85. Lapperre T. S., Willems L. N. A., Timens W. et al. Small airways dysfunction and neutrophilic inflammation in bronchial biopsies and BAL in COPD. *Chest*; 2007; 1; 53-59.
86. Leuppi J.D., Tandjung R., Anderson S.D. et al. Prediction of treatment response to inhaled corticosteroids by mannitol challenge test in COPD. A proof of concept. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005; 18 (2): 83–88.
87. M. Dahl, J. Vestbo, J. Zacho. C-reactive protein and chronic obstructive pulmonary disease: a Mendelian randomization approach. *Thorax*. 2011; 66 (3): 197-204.
88. Mancuso P. Obesity and lung inflammation. *Journal of Applied Physiology*. 2010; 3: 722–728.
89. Nakanishi K., Takeda Y., Tetsumoto S. et al. Involvement of endothelial apoptosis underlying chronic obstructive pulmonary disease like phenotype in adiponectinnull mice. Implications for therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 183: 1164–1175.
90. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature*. 2002; 420: 846–852
91. Ouchi N., Walsh K. A novel role for adiponectin in the regulation of inflammation . *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008; 7: 1219-1221.

92. Patel B.D., Coxson H.O., Pillai S.G., et al. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*; 2008; 178; 500-505.
93. Perera W.R., Hurst J.R., Wilkinson T.M.A. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2007; 29; 527-534.
94. Pobeha P., Ukropec J., Skyba P. et al. Relationship between osteoporosis and adipose tissue leptin and osteoprotegerin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bone*. 2011; 48 (5): 1008–1014.
95. Rutten E.P.A., Wouters E.F.M., Franssen F.M.E. Malnutrition and obesity in COPD. *Eur. Respir. Monogr.* 2013; 59; 80-92.
96. Samy N., El-Maksoud A., Khayyal A. et al. Clinical utility of biomarkers as predictors of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *New York Science J.* 2010; 3; 25-32.
97. Sauerwein H.P., Schols A.M. Glucose metabolism in chronic lung disease. *Clin. Nutr.* 2002; 21: 367–371.
98. Schols A.M., Broekhuizen R., Weling-Scheepers C.A. et al. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82: 53–59.
99. Seemungal T.A., Hurst J.R., Wedzicha J.A. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD – a review of potential interventions. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2009; 4: 203–223.
100. Seitova G.N., Bukreyeva Ye.B., Kremis I.S., Puzyryov V.P. Association of cytokines gene polymorphisms (TNF and IL8) with chronic obstructive pulmonary disease development. *Бюллетень сибирской медицины.* 2010; 3: 9–11
101. Shibata Y., Abe S., Inoue S. et al. Altered expression of antimicrobial molecules in cigarette smoke-exposed emphysematous mice lungs. *Respirology* 2008; 13: 1061–1065.



102. Sin D.D., Leung R., Gan W.Q. et al. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health out-comes in COPD: a pilot study. *BMC Pulm. Med.* 2007; 7: 13.
103. Snoeck-Stroband J.B., Lapperre T.S., Gosman M.M.E., et al. Chronic bronchitis sub-phenotype within COPD: inflammation in sputum and biopsies. *Eur Respir J.* 2008; 31; 70-77.
104. Suzuki M, Makita H, Östling J. et al. Lower leptin / adiponectin ratio and risk of rapid lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (10): 1511–1519.
105. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Am. J. Med.* 2000; 109; 207-12.
106. Tsoumakidou M., Tzanakis N., Siafakas N.M. Induced sputum in the investigation of airway inflammation of COPD. *Respir. Med.* 2003; 97: 863–871.
107. Uzum A.K., Aydin M.M., Tutuncu Y.I. et al. Serum grelin and adiponectin are increased but serum leptin level is unchanged in low weight chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur. J. Intern. Med.* 2014; 25: 364–369.
108. Valvi D., Mannino D.M., Müellerova H., Tal-Singer R. Fibrinogen, States cohorts. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2012; 7; 173–182.
109. Van Durme Y.M, Verhamme K.M, Aarnoudse A.J, et al. C-reactive protein levels, haplotypes, and the risk of incident chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:375-382.
110. Van Helvoort H.A., Heijdra Y.F., Thijs H.M. et al. Exercise-induced systemic effects in muscle-wasted patients with COPD. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2006; 38: 1543–1552.
111. Vondracek S.F., Voelkel N.F., McDermott M.T., Valdez C. The relationship between adipokines, body composition, and bone density in men with

chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2009; 4: 267–277

112. W. M. Chatila, B. M. Thomashow, O. A. Minai. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2008; 4: 549-555.

113. Wagner P.D. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 492–501.