

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

ЖОВАНИК НАТАЛІЯ ВАСИЛІВНА

УДК 616.24-001.1-007.272-002.6-021.68:616.155.194]-02-036

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ
З ПОСТТУБЕРКУЛЬОЗНИМИ ЗМІНАМИ ЗА УМОВИ ПОЄДНАННЯ
З АНЕМІЄЮ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Львів – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Товт-Коршинська Маріанна Іванівна,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
МОН України,
завідувач кафедри внутрішніх хвороб медичного
факультету № 2

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Радченко Олена Мирославівна,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України,
професор кафедри внутрішньої медицини № 2

доктор медичних наук, професор
Федів Олександр Іванович,
ВДНЗ України «Буковинський державний
медичний університет» МОЗ України,
завідувач кафедри внутрішньої медицини та
інфекційних хвороб

Захист відбудеться 26 березня 2021 року о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79007, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розіслано «__» лютого 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.В. Світлик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією із найпоширеніших хвороб органів дихання і важливою причиною інвалідизації та передчасної смерті населення (GOLD, 2019). Не зважаючи на сучасні досягнення в діагностиці та лікуванні ХОЗЛ, у багатьох випадках лікування є недостатньо ефективним, особливо за умов супутньої патології.

Важливим фактором обтяження перебігу ХОЗЛ є перенесений туберкульоз легень (ТБЛ), що призводить до позитивних залишкових посттуберкульозних змін у легенях (ЗЗТБ). Поширеність ХОЗЛ серед осіб із ЗЗТБ у 2-3 рази вища, ніж у загальній популяції, причому частота такого поєднання продовжує зростати. Пацієнти з ХОЗЛ і ЗЗТБ характеризуються важким перебігом і нестійким ефектом лікування ХОЗЛ навіть у віддаленому періоді після вилікуваного ТБЛ (Ханін А.Л. та співавт., 2017; Byrne A.L. et al., 2015; Yakar H.I. et al., 2017).

Дослідження останніх років показали, що зниження рівня гемоглобіну (Hb) є незалежним чинником, який підвищує імовірність госпіталізації з приводу загострення ХОЗЛ впродовж наступного року, особливо за умов легеневої гіпертензії (ЛГ), а також виявили зв'язок анемії з важливими маркерами запалення (Madu A.J. et al., 2017; Yu X. et al., 2018). Разом із тим, корекція анемії під час вибору тактики ведення ХОЗЛ, як правило, не проводиться. При цьому одним із найменш вивчених є поєднання ХОЗЛ із анемією, яку виявляють у 16-30% пацієнтів із ХОЗЛ, що перевищує частоту анемії у загальній популяції (Pandey S. et al., 2018).

Анемія спостерігається серед 16-94% пацієнтів із ТБЛ. Згідно літературних даних, як серед пацієнтів із ХОЗЛ, так і ТБЛ найчастіше спостерігаються анемія хронічних захворювань (АХЗ) та інші залізодефіцитні стани (ЗДС), такі як латентний дефіцит заліза (ЛДЗ) і залізодефіцитна анемія (ЗДА) (Bashir A.B. et al., 2015; Hella J. et al., 2018; Barzegari S. et al., 2019). Вплив анемії на перебіг ХОЗЛ у осіб із ЗЗТБ практично не досліджувався.

Лікування протитуберкульозними препаратами сприяє порушенню мікробіоценозу організму, зокрема слизової оболонки дихальних шляхів. При цьому підвищується ризик порушення місцевого імунітету та їх контамінації умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою у віддаленому періоді, що може сприяти підвищенню частоти інфекційних загострень ХОЗЛ у осіб із ЗЗТБ (Sarkar M. et al., 2017; Van Kampen S.C. et al., 2018).

Відомо, що показники психоемоційного реагування, зокрема тривожність і схильність до депресії, є важливими факторами, що впливають на клінічно-функціональний стан і якість життя (ЯЖ) пацієнтів як із ХОЗЛ або ТБЛ, так і АХЗ, і набувають особливого значення під час аналізу статевих особливостей перебігу хвороб (Довгань А.О. та співавт., 2017; Castro-Silva K.M. et al., 2019; Galić K. et al., 2019). Чоловіки та жінки по-різному сприймають хронічні хвороби, проте літературні дані щодо ролі фактора статі в розвитку і прогресуванні ХОЗЛ, ТБЛ і анемії є неоднозначними (Попа А.М. та співавт., 2020; Kaplan A. et al., 2016), а серед пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ у поєднанні з анемією гендерні особливості до кінця не з'ясовані.

Таким чином, особливості перебігу ХОЗЛ у поєднанні із ЗЗТБ та АХЗ, зокрема характер взаємозв'язків між клінічно-функціональними і лабораторними даними, показниками психоемоційного реагування вивчені недостатньо, а ведення таких

пацієнтів потребує оптимізації, зокрема в щодо покращення діагностики і корекції супутньої анемії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт ДВНЗ «Ужгородський національний університет»: кафедри пульмонології, фтизіатрії та фізіотерапії факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки «Статеві особливості клініко-патогенетичних механізмів при пульмонологічній патології в поєднанні із захворюваннями інших систем серед населення Закарпаття» (№ державної реєстрації 0115U001751) та кафедри внутрішніх хвороб медичного факультету № 2 «Клініко-патогенетичні та психосоматичні аспекти поєднаної терапевтичної патології, оптимізація лікувальних підходів» (№ державної реєстрації 0117U003442), співвиконавцем яких є дисертант.

Мета дослідження: оптимізація ведення пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ у поєднанні з АХЗ на основі вивчення особливостей клінічного перебігу, функціональних, лабораторних, психоемоційних змін і ЯЖ із застосуванням вітамінотерапії (ВТ) та амінокислотного препарату (АП).

Завдання дослідження:

1. Оцінити частоту ЗЗТБ у пацієнтів із ХОЗЛ і особливості перебігу ХОЗЛ за умов ЗЗТБ, а також частоту АХЗ, ЛДЗ і ЗДА серед пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні із ЗЗТБ та без ЗЗТБ та оцінити зв'язок АХЗ з частотою загострень ХОЗЛ і госпіталізацій.

2. Дослідити особливості клінічно-функціонального стану пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ у поєднанні з АХЗ.

3. Дослідити зв'язок клінічно-лабораторних і функціональних особливостей та ЯЖ із психоемоційним станом хворих на ХОЗЛ із ЗЗТБ та супутньою АХЗ.

4. Дослідити показники червоного паростка крові серед чоловіків та жінок із ХОЗЛ у поєднанні із ЗЗТБ та без ЗЗТБ.

5. Вивчити окремі показники системного запалення (С-реактивний протеїн (СРП), компонент комплементу С₃, прокальцитонін) та особливості мікрофлори мокротиння серед пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ та супутньою АХЗ порівняно з хворими на ХОЗЛ без ЗЗТБ у поєднанні та без АХЗ.

6. Оцінити ефективність модифікованого комплексного лікування пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ у поєднанні з АХЗ із додатковим призначенням комбінації вітамінів групи В і С та АП.

Об'єкт дослідження – ХОЗЛ із ЗЗТБ у поєднанні з АХЗ.

Предмет дослідження – особливості клінічно-функціональних параметрів, показників лабораторних, інструментальних і мікробіологічних методів обстеження, психоемоційного реагування і ЯЖ хворих на ХОЗЛ із ЗЗТБ у поєднанні з АХЗ та зміни досліджуваних показників під впливом лікування.

Методи дослідження: клінічно-анамнестичні (вивчення скарг, анамнезу хвороби та життя, епідеміологічного анамнезу, проведення об'єктивного обстеження), анкетно-опитувальні (модифікована шкала задишки та тест оцінки ХОЗЛ, тест Спілбергера для оцінки тривожності, тест Бека для визначення індексу депресії (ІД), неспецифічний опитувальник MOS SF-36 для оцінки ЯЖ), лабораторні загальноклінічні – загальні аналізи крові та сечі з мікроскопією; біохімічний аналіз крові (глюкоза крові натще, протеїнограма, СРП, компонент системи комплементу

C₃ і прокальцитонін); показники обміну заліза (сироваткове залізо (Fe), трансферин і феритин, загальна залізо зв'язувальна здатність сироватки (ЗЗЗС), відсоток насичення трансферину залізом (ВНТЗ)); вміст вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти; молекулярно-генетичні (Gene Xpert MBT/RIF), мікробіологічні (бактеріоскопічне, бактеріологічне дослідження мокротиння), інструментальні (спірометрія, електрокардіографія, ехокардіоскопія, рентгенографія органів грудної клітки у прямій і бічній проекції, мультиспіральна комп'ютерна томографія органів грудної клітки), ендоскопічні (бронхоскопія), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Виявлено достовірно вищу частоту анемії серед пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ (46%) порівняно з ХОЗЛ без ЗЗТБ чи ТБЛ (28%; $p < 0,05$). Показано, що у групі ХОЗЛ із ЗЗТБ, як правило, виявлялася АХЗ (70%), а також ЛДЗ (17%) і ЗДА (13%). Серед хворих на ХОЗЛ без ТБЛ відмічено: частота ЛДЗ склала 62%, ЗДА – 25%, АХЗ – 13%.

Вперше виявлені особливості клінічного перебігу і показників тривожності, депресії, ЯЖ, функції зовнішнього дихання (ФЗД) та інтенсивності запалення у хворих на ХОЗЛ із ЗЗТБ за умов супутньої АХЗ порівняно з пацієнтами із ХОЗЛ без ЗЗТБ у поєднанні та без АХЗ. Так, поєднання ХОЗЛ із АХЗ характеризувалося істотно вищими частотою загострень і госпіталізацій, а також вищими показниками особистісної тривожності (ОТ) та ІД за Беком порівняно з ХОЗЛ без АХЗ, як серед пацієнтів із ЗЗТБ, так і без ЗЗТБ.

Наявність АХЗ у пацієнтів із ХОЗЛ асоціювалася з достовірно вищими рівнями маркерів запалення (СРП, компонент комплементу С₃, прокальцитонін) у фазі загострення ХОЗЛ, ніж без супутньої АХЗ, як серед осіб із ЗЗТБ, так і за відсутності ЗЗТБ. При цьому серед пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ та супутньою АХЗ інтенсивність запальної реакції була вищою порівняно з групою ХОЗЛ і АХЗ без ЗЗТБ. Серед осіб із ХОЗЛ і ЗЗТБ у поєднанні з АХЗ виявлено також відсутність гіпергемоглобінемії і еритроцитозу (компенсаторної реакції еритропоезу на хронічну гіпоксію), чого не спостерігалось за відсутності ЗЗТБ. При цьому в усіх клінічних групах спостерігалася вища частота гіпергемоглобінемії серед жінок порівняно з чоловіками.

У хворих на ХОЗЛ і ЗЗТБ у поєднанні з АХЗ вперше показаний зв'язок клінічно-функціонального і психоемоційного стану з показниками червоного паростка крові та системного запалення. Виявлено пряму кореляцію між кількістю еритроцитів (RBC) та ОФВ₁ ($r = 0,36$; $p < 0,01$), та обернені – між ситуативною тривожністю (СТ) та ОФВ₁ ($r = -0,88$; $p < 0,01$), Нв та компонентом комплементу С₃ ($r = -0,29$; $p < 0,05$). Погіршення ФЗД і активація системного запалення може свідчити про негативний вплив супутньої АХЗ на перебіг ХОЗЛ у пацієнтів з наявними ЗЗТБ.

Виявлено достовірно вищу частоту ЛГ у групах ХОЗЛ із ЗЗТБ і АХЗ та (47,9%) порівняно з групами ХОЗЛ із ЗЗТБ без АХЗ (15%) і ХОЗЛ за відсутності ЗЗТБ, активного ТБЛ та АХЗ (4,3%). За наявності ЛГ спостерігалися погіршення клінічного перебігу (за показниками клінічних тестів МРД і ТОХ), більш виражена бронхіальна обструкція (БО) та гірша ЯЖ, ніж без ЛГ. Виявлено вищу частоту ЗДС і АХЗ серед пацієнтів із ЛГ, ніж без неї. У групі ХОЗЛ і ЗЗТБ серед жінок порівняно з чоловіками вперше виявлено більш виражену БО і вищу частоту ЛГ.

У роботі вперше показано зв'язок супутньої АХЗ з більш активним ростом умовно-патогенної та патогенної мікрофлори мокротиння у пацієнтів із ХОЗЛ і

ЗЗТБ, причому частота висівання декількох збудників була вищою у пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ та супутньою АХЗ.

В дисертаційній роботі обґрунтовано доцільність додаткового застосування ВТ (комбінації вітамінів групи В і С) і адеметіоніну у поєднанні зі стандартною терапією ХОЗЛ для підвищення ефективності лікування із корекцією показників клінічно-функціонального стану, психоемоційного реагування та ЯЖ, нормалізацією показників червоної крові та інтенсивності системного запалення.

Встановлено, що у пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ та супутньою АХЗ застосування ВТ (комбінація вітамінів групи В і С) і адеметіоніну після усунення гострих явищ дозволило досягти не тільки компенсації показників червоного паростка крові, але й нормалізації клінічно-функціональних показників, ЯЖ та системного запалення, а також зниження рівня тривожності та ІД.

Практичне значення одержаних результатів. У хворих із ХОЗЛ і ЗЗТБ слід прицільно виявляти супутню АХЗ, оскільки таке поєднання супроводжується погіршенням клінічного перебігу ХОЗЛ, більш частими загостреннями та госпіталізаціями, поглибленням БО і посиленням системного запалення. Обґрунтовано доцільність визначення показників обміну заліза у хворих із ХОЗЛ незалежно від наявності ЗЗТБ і рівня Нв (Fe, ЗЗЗС, трансферину, ВНТЗ, феритину) для уточнення тактики лікування.

Показана необхідність оцінки параметрів ЯЖ (адаптований неспецифічний опитувальник MOS SF-36), а також (при виявленні змін за психологічними шкалами) – рівня ОТ і СТ (тест Спілбергера) та депресії (тест Бека) для виявлення інтегрального впливу хвороби на фізичний і психологічний стан пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ та супутньою АХЗ.

Включення в комплекс лікування пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ та супутньою АХЗ ВТ і АП рекомендоване для корекції показників клінічно-функціонального стану та червоного паростка крові, зниження інтенсивності системного запалення, а також поліпшення показників психоемоційного реагування і ЯЖ.

Фрагмент роботи введений до навчальної програми з внутрішніх хвороб для студентів IV і VI курсів медичного факультету № 2 із включенням до навчального середовища MOODLE, що використовується для проведення дистанційного навчання у ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Впровадження в практику результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені у практику пульмонологічного, гематологічного, ендокринологічного та поліклінічного відділень КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака» Закарпатської обласної ради, пульмонологічного відділення КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Ужгородської міської ради, пульмонологічного відділення ДУ «НПМЦ «Реабілітація», а також першого, другого, третього, четвертого та п'ятого терапевтичних і хірургічного відділень КНП «Центр легеневих хвороб» Закарпатської обласної ради. Крім того, результати дисертаційної роботи включені до навчального процесу в ДВНЗ «Ужгородський національний університет» кафедр факультетської та госпітальної терапії, пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету і внутрішніх хвороб медичного факультету № 2.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Патентно-інформаційний пошук, підбір і аналіз літературних джерел

за темою дисертації, відбір тематичних хворих, розподіл їх на групи, клінічно-лабораторне обстеження та лікування хворих, аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних, оформлення матеріалів дисертації проведені автором особисто. Висновки та практичні рекомендації сформульовані разом із науковим керівником. Права співавторів публікацій порушені не були, конфлікти інтересів відсутні.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи апробовано на розширеному міжкафедральному засіданні кафедр внутрішніх хвороб і сімейної медицини та амбулаторної допомоги медичного факультету № 2; кафедр пропедевтики внутрішніх хвороб, факультетської терапії, госпітальної терапії медичного факультету; кафедр терапії та сімейної медицини, нейрореабілітації з курсом медичної психології, пульмонології та фтизіатрії факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет» 15 жовтня 2020 року.

Основні положення роботи доповідались на міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень» (м. Львів, 2017 р.), міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики» (м. Дніпро, 2018 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми лікування і профілактики туберкульозу» (м. Київ, 2018 р.) та на міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Вплив науково-технічного прогресу на розвиток медичної науки та практики: реалії сьогодення» (м. Київ, 2018 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, у тому числі 9 статей (5 одноосібних), з яких 7 статей у фахових наукових виданнях України, 2 статті в закордонних періодичних виданнях (одна з них у журналі, що входить до наукометричної бази даних SCOPUS), та 5 тез доповідей у матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Робота викладена українською мовою на 182 сторінках друкованого тексту, з яких 110 сторінок займає основний зміст, ілюстрована 31 таблицею та 11 рисунками. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який нараховує 295 найменувань (80 кирилицею і 215 латиницею), та додатків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. У дисертаційній роботі відображено результати комплексного обстеження 469 хворих із ХОЗЛ і ЗЗТБ або без нього. Пацієнти включалися в дослідження із дотриманням вимог біоетики. У 207 (48%) обстежених було виявлено ЗЗТБ, що узгоджується з літературними даними про високу частоту ТБЛ у пацієнтів із ХОЗЛ. Обстежено 428 пацієнтів із загостренням ХОЗЛ (246 чоловіків, 182 жінок), середній вік яких склав $56,5 \pm 1,67$ років. Після встановлення частоти ЗЗТБ і статевих та вікових особливостей пацієнтів із ХОЗЛ з/без ЗЗТБ було виділено групи пацієнтів із ХОЗЛ без ЗЗТБ чи ТБЛ ($n=168$, середній

вік $50,2 \pm 5,1$ років) та ХОЗЛ і ЗЗТБ ($n=176$, середній вік – $49,8 \pm 7,8$ років). Середній вік жінок у групі ХОЗЛ і ЗЗТБ склав $48,21 \pm 7,15$ років, чоловіків – $50,1 \pm 8,02$ років ($p > 0,05$), у групі ХОЗЛ – $44,62 \pm 6,08$ років і $51,04 \pm 7,11$ років відповідно ($p > 0,05$). В якості групи порівняння обстежено 41 пацієнта із поєднанням ХОЗЛ і активного інфільтративного ТБЛ (чоловіків – 24, середній вік – $47,63 \pm 6,32$ років, жінок – 17, середній вік – $43,45 \pm 7,06$ років). Контрольну групу склали 30 умовно здорових осіб (16 чоловіків, середній вік $53,69 \pm 7,25$ років і 14 жінок, середній вік $54,72 \pm 6,86$ років). Дослідні групи були співставні за віком і статтю із групою порівняння та контрольною групою.

Після первинного обстеження і визначення частоти ЗЗТБ і АХЗ, а також ЗДС, дослідні групи були стандартизовані за віком і статтю для подальшого дослідження зв'язку анемії із клінічно-функціональним станом, показниками лабораторних та інструментальних методів обстеження, психоемоційного реагування і ЯЖ.

Дизайн дослідження включав три етапи. Завданням першого етапу була оцінка частоти ЗЗТБ і/або АХЗ у пацієнтів із ХОЗЛ, а також скринінг показників обміну заліза для діагностики інших ЗДС (ЛДЗ, ЗДА) у пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ та без нього. Під час першого етапу дослідження обстежено 428 пацієнтів із загостренням ХОЗЛ. Завданням другого етапу дослідження були оцінка і порівняння клінічно-анамнестичних показників і результатів функціональних, лабораторних, інструментальних та мікробіологічних методів обстеження чоловіків і жінок із ХОЗЛ за наявності та відсутності ЗЗТБ, у поєднанні з АХЗ і без неї. Дослідною групою стали зазначені вище 428 пацієнтів, у якості групи порівняння обстежено 41 пацієнта із поєднанням ХОЗЛ і активного інфільтративного ТБЛ; групи достовірно не відрізнялися за віком і статтю. Завданням третього етапу дослідження був аналіз динаміки досліджуваних показників під впливом лікування із додаванням ВТ (комплексу вітамінів групи В та С) з/без АП (адеметіонін) до стандартного лікування у пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ та супутньою АХЗ порівняно зі стандартною терапією за аналогічний період спостереження.

Верифікацію діагнозу ХОЗЛ проводили згідно чинних нормативних документів: Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хронічного обструктивного захворювання легень (наказ МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року). Крім того, враховувалися дані міжнародних рекомендацій Глобальної ініціативи з хронічного обструктивного захворювання легень (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD 2016-2019).

Верифікацію діагнозу ТБЛ проводили на основі даних клінічного, рентгенологічного, мікробіологічних та молекулярно-генетичних методів згідно існуючих положень: наказу МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації меддопомоги при туберкульозі», наказу МОЗ України № 620 від 4 вересня 2014 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз» [55]. Враховано також дані рекомендацій ВООЗ: Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update та звіти Global tuberculosis report 2016-2019.

Діагностику ЗДС (ЛДЗ, ЗДА) і АХЗ проводили на основі Наказу МОЗ України від 02.11.2015 р. № 709 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при залізодефіцитній анемії» із врахуванням рекомендацій ВООЗ «Micronutrient deficiencies» (2015).

Критерії включення у дослідження: вік від 18 років; наявність у первинній медичній документації відомостей про верифікований діагноз ХОЗЛ В, С та D клінічних груп, обмеження бронхіальної прохідності 1-3 ступеня тяжкості згідно GOLD; діагноз під час госпіталізації – загострення ХОЗЛ; для пацієнтів із ЗЗТБ – наявність даних щодо вилікуваного ТБЛ у первинній медичній документації, рентгенологічне підтвердження ЗЗТБ; відсутність клінічно значимої супутньої патології серцево-судинної, травної, ендокринної та інших систем; підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення із дослідження: вік до 18 років; наявність бронхіальної астми; відсутність у наданій первинній документації даних про повний комплекс обстеження для верифікації діагнозу ХОЗЛ; наявність ознак інфекційного загострення ХОЗЛ (гарячка, продуктивний кашель із виділенням гнійного мокротиння, вологі хрипи над легеньми тощо); для пацієнтів із ЗЗТБ – відсутність даних у первинній медичній документації про вилікуваний ТБЛ, відсутність рентгенологічного підтвердження ЗЗТБ; для пацієнтів із анемією – підтверджений діагноз анемії, не пов'язаної з дефіцитом заліза чи хронічним захворюванням (постгеморагічна, гемолітична, В₁₂ або фолієводефіцитна тощо); жінки в період вагітності та лактації; пацієнти з важкими декомпенсованими хворобами; вживання антибактеріальних препаратів, системних глюкокортикостероїдів, вітамінів та препаратів заліза впродовж останніх 6 місяців; пухлинні процеси будь-якої локалізації; психічні захворювання; зловживання алкоголем і/або наркотичними препаратами; відсутність інформованої згоди на участь у дослідженні.

Усі пацієнти обстежені згідно діючих клінічних протоколів щодо ведення ХОЗЛ і ТБЛ із проведенням загальноклінічного обстеження, стандартного комплексу лабораторних, інструментальних, рентгенологічних і мікробіологічних досліджень. Для оцінки клінічного перебігу ХОЗЛ та інтенсивності основних симптомів (кашель, наявність мокротиння, відчуття стиснення в грудях тощо), згідно зазначених Наказу МОЗ і міжнародних рекомендацій GOLD, використані модифікована шкала задишки Медичної дослідницької ради (МДР, Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC) і тест з оцінки ХОЗЛ (TOX, COPD assessment test – CAT).

Вивчення показників ФЗД проводилося на мікропроцесорному апараті «Пульмовент-2» (Україна) із проведенням бронходилятаційного тесту. Визначалися форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) та їх співвідношення, максимальна об'ємна швидкість у точках 25% петлі ФЖЄЛ, 50% петлі ФЖЄЛ та 75% петлі ФЖЄЛ. Оцінка даних показників проводилася у відсотках по відношенню до належних величин. При цьому показник спірометрії ОФВ₁/ФЖЄЛ < 0,7 після бронходилятаційного тесту був основою під час комплексної оцінки ХОЗЛ.

Визначено також показники обміну заліза (Fe, ЗЗЗС, ВНТЗ, феритину, трансферину), системного запалення (СРП, С₃, прокальцитонін), психоемоційного

реагування (СТ і ОТ за тестом Спілбергера, ІД за тестом Бека) і ЯЖ (за неспецифічним опитувальником SF-36) згідно стандартних методик.

Виконано мікробіологічне дослідження мокротиння: посів для виявлення патологічної флори (із застосуванням кров'яного агару, жовтково-сольового агару з манітом, ендо- і сабуроагару в якості поживних середовищ) і мікобактерій туберкульозу. При цьому дослідження мокротиння на мікобактерії туберкульозу проводилося згідно Наказу МОЗ України 04.09.2014 р. № 620 і включало триразове мікроскопічне обстеження після фарбування за методом Ціля-Нільсена, посів на щільне (Левенштейна-Йенсена) та рідке (бульйон Мідлбука 7Н9) живильні середовища і молекулярно-генетичне дослідження – полімеразно-ланцюгову реакцію за допомогою системи Gene Xpert MBT/RIF із використанням одноразових картриджів. Усе використане обладнання було під метрологічним контролем.

До включення в дослідження пацієнти приймали інгаляційний М-холінолітик тривалої дії тіотропію бромід (препарат у капсулах із порошком для інгаляцій, 18 мкг із доставковим пристроєм) та стандартну терапію загострення ХОЗЛ: бронхолітичну (метилксантини – еуфілін, 2,4% розчин, по 5-10 мл в/в у 10-20 мл ізотонічного розчину хлориду натрію, теофілін 200 мкг 2 рази на день) і муколітичну (бромгексин по 8-16 мг 3 рази/день або амброксолу гідрохлорид по 30 мг 3 рази на день), а також дексаметазон в/в протягом 7 днів.

У випадковій вибірці пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ та супутньою АХЗ (n=95) було виділено 3 групи для диференційного лікування за допомогою наведених нижче лікувальних комплексів. Група 1 (n=33) додатково до стандартної терапії з 5-го дня лікування загострення ХОЗЛ (після усунення найгостріших явищ БО та системного запалення) приймала ВТ у вигляді комбінації вітамінів групи В і аскорбінової кислоти. Пацієнтам призначався розчин для ін'єкцій у вигляді ампул по 2 мл (1 мл містить піридоксину гідрохлориду 50 мг, тіаміну гідрохлориду 50 мг, ціанокобаламіну 0,5 мг) внутрішньом'язово протягом перших 5 днів із переходом на пероральний прийом піридоксину гідрохлориду 100 мг, бенфотіаміну 100 мг (по 1 табл. 1 раз на добу) і аскорбінової кислоти у початковій дозі 1000 мг на добу впродовж 7 днів із переходом на добову дозу 500 мг на добу, загальним курсом 30 днів. Крім того, призначено АП по 1 таблетці (500 мг адеметіоніну) 1 раз на добу, протягом 30 днів. Група 2 (n=32) додатково приймала тільки ВТ (комбінація і режим дозування аналогічні групі 1). Група 3 (n=30) приймала тільки стандартну терапію ХОЗЛ.

Ефективність призначеної терапії оцінювали за динамікою клінічно-функціональних і лабораторно-інструментальних даних, а також показників психоемоційного реагування та ЯЖ на початку та після завершення лікування.

База даних із результатами дослідження створена за допомогою програми «Excel for Microsoft Office – 2010», статистичну обробку виконано за допомогою пакету програм Statistica 10.0 (StatSoft, США). Для перевірки нормальності розподілу даних використовували метод Шапіро-Уїлкі. За умов нормального розподілу застосовані параметричні методи статистики із оцінкою достовірності різниці середніх величин за коефіцієнтом Ст'юдента (t), при розподілі, відмінному від нормального – непараметричні, з обчисленням критерію Мана-Уїтні (z). Проводився кореляційний аналіз за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r). Достовірними вважалися результати з $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед 428 обстежених пацієнтів із ХОЗЛ у 207 осіб (48%, 133 чоловіки і 74 жінки) виявлено ЗЗТБ. На момент включення у дослідження минуло після завершення лікування ТБЛ $3,84 \pm 1,12$ років. Після встановлення частоти ЗЗТБ було виділено групи пацієнтів із ХОЗЛ без ЗЗТБ чи ТБЛ ($n=168$, середній вік $50,2 \pm 5,1$ років) та ХОЗЛ і ЗЗТБ ($n=176$, середній вік – $49,8 \pm 7,8$ років), співставні за віком і статтю із групою порівняння (ХОЗЛ і активний ТБЛ, $n=41$, середній вік $44,6 \pm 2,1$ роки) та контрольною групою умовно здорових осіб ($n=30$, середній вік $54,2 \pm 7,05$ років). Середній вік жінок у групі ХОЗЛ і ЗЗТБ склав $48,21 \pm 7,15$ років, чоловіків – $50,1 \pm 8,02$ років ($p > 0,05$), у групі ХОЗЛ – $44,62 \pm 6,08$ років і $51,04 \pm 7,11$ років відповідно ($p > 0,05$) та у групі порівняння (ХОЗЛ і активний ТБЛ) – відповідно $43,45 \pm 7,06$ і $47,63 \pm 6,32$ років ($p > 0,05$). У контрольній групі умовно здорових осіб середній вік серед жінок склав $54,72 \pm 6,86$ років, чоловіків – $53,69 \pm 7,25$ років ($p > 0,05$).

Згідно анамнестичних даних, індекс куріння (ІК) у групі ХОЗЛ із ЗЗТБ був достовірно вищий порівняно з групами ХОЗЛ ($19,64 \pm 2,15$ пачко-років проти $11,25 \pm 1,36$ пачко-років відповідно; $p < 0,01$) та ХОЗЛ і ТБЛ ($13,2 \pm 1,7$ пачко-років; $p < 0,05$).

Частота загострень (ретроспективно протягом попереднього року) ХОЗЛ і госпіталізацій була достовірно ($p < 0,05$) вищою в групі ХОЗЛ і ЗЗТБ ($3,5 \pm 0,3$ загострень і $2,1 \pm 0,2$ госпіталізацій) порівняно з групами ХОЗЛ ($2,1 \pm 0,5$ загострень і $1,01 \pm 0,5$ госпіталізацій) та ХОЗЛ і ТБЛ ($2,7 \pm 0,4$ загострень і $1,9 \pm 0,2$ госпіталізацій).

Група ХОЗЛ і ЗЗТБ порівняно з групою ХОЗЛ характеризувалася дещо старшим віком, вищими частотою загострень, госпіталізацій та ІК, більш вираженими задишкою (за тестом МДР), інтенсивністю симптомів (за ТОХ), БО (за показниками ОФВ₁ і ОФВ₁/ФЖЄЛ) та вищою частотою ЛГ. При цьому чоловіків було більше у всіх клінічних групах обстежених пацієнтів із ХОЗЛ. Разом з тим, серед жінок порівняно з чоловіками у групі ХОЗЛ із ЗЗТБ відмічено більш виражений бронхообструктивний синдром (БОС) і вищу частоту ЛГ, в той час як у групі ХОЗЛ без ЗЗТБ чи ТБЛ показники ФЗД були нижчими серед чоловіків.

Серед пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ або активним ТБЛ нами не виявлено підвищення рівня НЬ, що свідчило про зрив компенсаторних механізмів еритропоезу, незважаючи на наявність тривалої гіпоксії. При цьому спостерігалася вища частота гіпергемоглобінемії серед жінок порівняно з чоловіками у всіх клінічних групах, найбільше виражена в групі ХОЗЛ без ЗЗТБ чи ТБЛ, що могло свідчити про кращі компенсаторні можливості у відповідь на гіпоксію серед жінок.

У групах ХОЗЛ і ЗЗТБ або ХОЗЛ і ТБЛ, порівняно з групою ХОЗЛ, виявлено достовірно вищі рівні ШОЕ, лейкоцитів, відношення нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Л), СРП і компонента системи комплементу С₃, що вказувало на вищу інтенсивність запального процесу у пацієнтів із ЗЗТБ. Частота виявлення росту патогенної і/або умовно-патогенної мікрофлори у групах ХОЗЛ і ЗЗТБ порівняно з групою ХОЗЛ була майже вдвічі вищою, що свідчило про зниження місцевого імунітету слизової оболонки дихальних шляхів у пацієнтів із ЗЗТБ або активним ТБЛ. Структура виявлених збудників у групах ХОЗЛ і ЗЗТБ характеризувалася значно вищою частотою виявлення патогенних збудників, у тому числі їх поєднання, порівняно з групою ХОЗЛ без ЗЗТБ чи ТБЛ, що могло стати причиною більш частих загострень ХОЗЛ у таких пацієнтів.

У групах пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ або ХОЗЛ і ТБЛ порівняно з пацієнтами із ХОЗЛ спостерігалися вищі показники тривожності, депресії та нижча ЯЖ за більшістю шкал як фізичного, так і психічного компонентів. При цьому вищі показники тривожності та депресії асоціювалися з більше вираженими симптомами ХОЗЛ за ТОХ.

У всіх клінічних групах виявлено негативну кореляцію показників тривожності та депресії із результатами тестів МДР і ТОХ, а також із ОФВ₁, що вказує на зв'язок між погіршенням перебігу ХОЗЛ з одного боку і погіршенням ФЗД та посиленням тривожних і депресивних проявів – з іншого. Крім того, серед пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ спостерігалася кореляція ОФВ₁ із шкалами як фізичного, так і психічного компонентів ЯЖ, а також негативні кореляції ІК, показників МДР, ТОХ із результатами більшості шкал ЯЖ, значніше виражені серед чоловіків, вказуючи на зниження ЯЖ за умов куріння тютюну з більш вираженими задишкою, основними симптомами ХОЗЛ і погіршенням ФЗД.

Виявлено достовірно вищу частоту анемії серед пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ (46%) порівняно з ХОЗЛ без ЗЗТБ чи ТБЛ (28%; $p<0,05$); серед пацієнтів із ХОЗЛ і ТБЛ частота анемії була найвищою (68%; $p<0,05$). У пацієнтів із ХОЗЛ та ЗЗТБ порівняно з пацієнтами без ЗЗТБ АХЗ діагностувалась у 70% проти 13% ($p<0,05$), ЗДА – 13% проти 25% ($p>0,05$) та ЛДЗ – у 17% проти 62% ($p<0,05$). Поєднання ХОЗЛ із анемією супроводжувалося достовірно вищою частотою загострень ХОЗЛ та госпіталізацій, що свідчило про обтяження перебігу ХОЗЛ за умов супутньої анемії.

Рівні Hb, RBC, гематокриту (HCT) у обстежених пацієнтів із діагностованими ЗДС і АХЗ або без них (табл. 1) були достовірно нижчими серед пацієнтів із ХОЗЛ і ТБЛ порівняно з групами ХОЗЛ і ЗЗТБ та ХОЗЛ і супутнім ЛДЗ або без нього (у межах нормальних значень) та за наявності АХЗ (в діапазоні знижених показників). Достовірне зниження зазначених показників у пацієнтів із ХОЗЛ і ТБЛ могло свідчити про більш виражене порушення компенсаторних можливостей еритропоезу в цій групі порівняно з групами ХОЗЛ і ЗЗТБ та ХОЗЛ.

Таблиця 1 – Характеристика окремих показників червоного паростка крові у обстежених пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень з/без залишкових змін після перенесеного туберкульозу легень або у поєднанні з активним туберкульозом легень, у яких діагностовано залізодефіцитні стани чи анемію хронічних захворювань або без них ($M\pm m$)

Показ- ник	Група	Без ЗДС або АХЗ	Супутня АХЗ	Супутній ЛДЗ	Супутня ЗДА
1	2	3	4	5	6
Hb, г/л	ХОЗЛ і ЗЗТБ	143,5 $\pm$ 2,7 ^{*+}	116,2 $\pm$ 2,7 ⁺	144,55 $\pm$ 2,3 ⁺	113,02 $\pm$ 5,3
	ХОЗЛ	148,3 $\pm$ 2,3 ⁺	119,3 $\pm$ 2,1 ⁺	142,16 $\pm$ 2,4 ⁺	112,35 $\pm$ 4,6
	ХОЗЛ і ТБЛ	134,5 $\pm$ 2,1 [*]	113,6 $\pm$ 2,2 [*]	135,9 $\pm$ 2,2 ⁺	111,9 $\pm$ 5,24
RBC, x10 ¹² /л	ХОЗЛ і ЗЗТБ	4,7 $\pm$ 0,3 ⁺	2,8 $\pm$ 0,2 ⁺	4,13 $\pm$ 0,11	2,3 $\pm$ 0,12
	ХОЗЛ	4,5 $\pm$ 0,2 ⁺	2,9 $\pm$ 0,1 ⁺	4,26 $\pm$ 0,21	2,2 $\pm$ 0,11
	ХОЗЛ і ТБЛ	4,1 $\pm$ 0,1 [*]	2,1 $\pm$ 0,2 [*]	4,03 $\pm$ 0,31	2,4 $\pm$ 0,13

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6
НСТ, %	ХОЗЛ і ЗЗТБ	42,4±0,4 ⁺	33,5±0,5 ⁺	41,26±0,15	32,1±1,2
	ХОЗЛ	41,4±0,8 ⁺	33,7±0,6	39,92±0,35	34,5±1,3
	ХОЗЛ і ТБЛ	37,3±0,5 [*]	32,3±0,3 [*]	41,53±0,48	32,6±1,8

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ порівняно з групою ХОЗЛ;

2. + – $p < 0,05$ порівняно з групою ХОЗЛ і ТБЛ.

Під час аналізу еритроцитарних індексів у обстежених пацієнтів із ХОЗЛ (табл. 2) виявлення супутньої АХЗ асоціювалося із нормальними середнім об'ємом еритроцита (MCV), середнім вмістом гемоглобіну в еритроциті (MCH), середньою концентрацією гемоглобіну в еритроциті (MCHC), шириною розподілу еритроцитів (RDW), тобто АХЗ у обстежених пацієнтів із ХОЗЛ була нормохромною, нормоцитарною, без ознак анізоцитозу.

Таблиця 2 – Характеристика еритроцитарних індексів у обстежених пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень з/без залишкових змін після перенесеного туберкульозу легень або у поєднанні з активним туберкульозом легень, у яких діагностовано залізодефіцитні стани чи анемію хронічних захворювань або без них ($M \pm m$)

Показ- ник	Група	Без ЗДС або АХЗ	Супутня АХЗ	Супутній ЛДЗ	Супутня ЗДА
MCV, фл	ХОЗЛ і ЗЗТБ	86,8±1,12 ^{*+ #v}	88,34±4,22 ^{+ #v}	83,28±1,75 ^v	74,35±1,3
	ХОЗЛ	87,31±0,64 ^{* #v}	87,45±4,35 ^{#v}	82,97±1,22 ^v	75,28±1,6
	ХОЗЛ і ТБЛ	93,2±1,35 ^{+ #v}	94,41±1,02 ^{* #v}	84,13±1,12 ^v	74,62±1,2
MCH, пг	ХОЗЛ і ЗЗТБ	30,28±1,42 ^v	30,93±1,2 ^v	30,32±0,62 ^v	24,19±1,5
	ХОЗЛ	30,27±2,16 ^v	31,72±2,02 ^v	31,17±0,97 ^v	25,16±1,3
	ХОЗЛ і ТБЛ	31,45±1,52	30,96±1,26	30,22±1,03 ^v	23,45±1,4
MCHC г/л	ХОЗЛ і ЗЗТБ	315,40±2,1 ^{#v}	312,30±2,23 ^{#v}	301,56±1,06 ^v	255,14±1,7
	ХОЗЛ	317,84±2,17 ^{#v}	305,32±2,64 ^{#v}	300,27±1,35 ^v	258,25±2,1
	ХОЗЛ і ТБЛ	318,76±1,35 ^{#v}	312,15±2,35 ^{#v}	302,14±1,74 ^v	252,19±1,8
RCW- CV, %	ХОЗЛ і ЗЗТБ	12.25±1.63 ^v	11.90±1.37 ^v	13.86±1.85 ^v	17.12±1.46
	ХОЗЛ	13.25±1.43	12.27±1.42	13.78±0.97 ^v	16.47±1.28
	ХОЗЛ і ТБЛ	12,48±1,67 ^v	13.46±1.59 ^v	13.81±0.9 ^v	17.35±1.72
RDW- SD, фл	ХОЗЛ і ЗЗТБ	44,27±2,35 ^v	44.56±2.11 ^v	42.29±2.68 ^v	58.91±3.35
	ХОЗЛ	42,83±2,25 ^v	43.42±2.19 ^v	42.57±2.21 ^v	57.24±3.76
	ХОЗЛ і ТБЛ	43,17±2,39 ^v	41.85±2.55 ^v	42.68±2.32 ^v	56.47±3.14

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ порівняно з групою ХОЗЛ;

2. + – $p < 0,05$ порівняно з групою ХОЗЛ і ТБЛ;

3. # – $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами із ЛДЗ;

4. v – $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами із ЗДА.

Серед пацієнтів із ХОЗЛ і ЗДА виявлено мікроцитоз та гіпохромію еритроцитів, а також підвищену RDW, незалежно від наявності ЗЗТБ або ТБЛ, що відповідало характерним ознакам ЗДА. Серед пацієнтів усіх клінічних груп із

виявленим ЛДЗ зберігалися нормоцитоз і нормохромія з нормальною RDW. У групі ХОЗЛ і ТБЛ у поєднанні з АХЗ і ЛДЗ або без них виявлено достовірно вищі показники MCV, MCH і MCHC порівняно з групами ХОЗЛ і ЗЗТБ та ХОЗЛ (в межах нормальних значень).

Серед пацієнтів із ХОЗЛ і ЛДЗ, як за наявності, так і без ТБЛ в анамнезі, порівняно з групами із діагностованою АХЗ та без ЗДС або АХЗ, виявлено достовірно нижчі показники MCV, MCH і MCHC (в межах нормальних значень), що свідчило про тенденцію до мікроцитозу і гіпохромії серед пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні з ЛДЗ. Разом із тим, показники RDW серед пацієнтів із ХОЗЛ і супутнім ЛДЗ достовірно не відрізнялися порівняно з групами із ХОЗЛ та діагностованою АХЗ і без ЛДЗ або ЗДС, незалежно від наявності чи відсутності ТБЛ в анамнезі.

Показники обміну заліза використовувалися для диференційного діагнозу і верифікації АХЗ або інших залізодефіцитних станів (ЛДЗ, ЗДА). Серед пацієнтів із АХЗ відмічено дещо знижені показники Fe та ВНТЗ, в той час як інші досліджувані показники залишалися в межах норми. За відсутності ЗДС показники обміну заліза залишалися у межах нормальних значень, без істотних відмінностей у пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ, ХОЗЛ і ТБЛ або ХОЗЛ. Серед обстежених пацієнтів із ХОЗЛ і ЛДЗ або ЗДА, незалежно від наявності чи відсутності ЗЗТБ, відмічено зниження сироваткових рівнів Fe, ВНТЗ та феритину і підвищення ЗЗЗС. При цьому рівень трансферину залишався в межах нормальних значень у пацієнтів із ЛДЗ, в той час як за умов ЗДА виявлено підвищений рівень трансферину. У пацієнтів із ХОЗЛ, незалежно від наявності ЗЗТБ, за умов супутніх ЛДЗ або ЗДА, порівняно з пацієнтами із АХЗ та без ЗДС, відмічалися вірогідно вищі показники ЗЗЗС та нижчі – феритину і ВНТЗ. У пацієнтів із ХОЗЛ і ЗДА відмічено істотно вищий рівень трансферину, порівняно з пацієнтами із ХОЗЛ і АХЗ, як за наявності, так і відсутності ЗЗТБ.

Під час оцінки показників клінічного перебігу ХОЗЛ і ФЗД у обстежених пацієнтів із супутньою АХЗ та без неї, у групах пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ та ХОЗЛ і ТБЛ порівняно з групою ХОЗЛ спостерігали достовірно вищу інтенсивність задишки та основних симптомів ХОЗЛ, а також більше виражений БОС (табл. 3).

Таблиця 3 – Окремі показники клінічних тестів і функції зовнішнього дихання у обстежених пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень з/без залишкових змін після перенесеного туберкульозу легень або у поєднанні з активним туберкульозом легень, у яких діагностовано залізодефіцитні стани чи анемію хронічних захворювань або без них ($M \pm m$)

Показник	Група	Без ЗДС або АХЗ	Супутня АХЗ	Супутній ЛДЗ	Супутня ЗДА
1	2	3	4	5	6
МДР, бали	ХОЗЛ і ЗЗТБ	$1,7 \pm 0,01^{*+\#v0}$	$1,8 \pm 0,04^{*+}$	$1,81 \pm 0,03^{*+}$	$1,78 \pm 0,02^{*+}$
	ХОЗЛ	$1,11 \pm 0,03^{*+\#v0}$	$1,63 \pm 0,03^{*+}$	$1,7 \pm 0,02^{*+}$	$1,69 \pm 0,01^{*+}$
	ХОЗЛ і ТБЛ	$1,23 \pm 0,11^{*+\#v0}$	$1,42 \pm 0,01^{*+}$	$1,45 \pm 0,03^{*+}$	$1,46 \pm 0,02^{*+}$
ТОХ, бали	ХОЗЛ і ЗЗТБ	$16,8 \pm 0,3^{*+\#v0}$	$17,7 \pm 0,4^{*+}$	$17,35 \pm 0,2^{*+}$	$17,5 \pm 0,3^{*+}$
	ХОЗЛ	$12,2 \pm 0,5^{*+\#v0}$	$13,92 \pm 0,6^{*+}$	$13,1 \pm 0,7^{*+}$	$13,37 \pm 0,4^{*+}$
	ХОЗЛ і ТБЛ	$13,52 \pm 0,3^{*+\#v0}$	$15,41 \pm 0,3^{*+}$	$15,22 \pm 0,4^{*+}$	$15,31 \pm 0,35^{*+}$

Продовження табл. 3

1	2	3	4	5	6
ФЖЄЛ, %	ХОЗЛ і ЗЗТБ	47,03±1,02 ^{*+##v0}	41,28±2,4 ^{*+}	43,81±2,53 ^{*+}	42,37±2,72 ^{*+}
	ХОЗЛ	55,55±1,04 ^{+##v0}	51,36±2,07 ⁺	52,7±2,03 ⁺	52,94±2,35 ⁺
	ХОЗЛ і ТБЛ	44,02±1,17 ^{*+##v0}	35,42±2,05 [*]	33,28±2,43 [*]	34,18±2,69 [*]
ОФВ ₁ , %	ХОЗЛ і ЗЗТБ	56,3±2,3 ^{*+##v0}	49,5±2,6 ^{*+}	47,2±2,4 ^{*+}	48,5±0,3 ^{*+}
	ХОЗЛ	62,2±2,5 ^{+##v0}	55,1±3,5 ⁺	53,4±2,9 ⁺	56,1±2,6 ⁺
	ХОЗЛ і ТБЛ	42,1±3,4 ^{*+##v0}	35,47±2,3 [*]	32,9±2,9 [*]	33,51±3,25 [*]
ОФВ ₁ / ФЖЄЛ, %	ХОЗЛ і ЗЗТБ	64,9±1,6 ^{*+##v0}	60,8±2,5 ^{*+}	61,26±1,17 ^{*+}	62,13±2,85 ^{*+}
	ХОЗЛ	61,7±2,2 ⁺	54,6±2,39 ⁺	52,12±3,26 ⁺	53,28±4,21 ⁺
	ХОЗЛ і ТБЛ	57,26±1,32 [*]	49,42±1,52 [*]	48,16±2,21 [*]	47,65±1,86 [*]

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ порівняно з групою ХОЗЛ;

2. + – $p < 0,05$ порівняно з групою ХОЗЛ і ТБЛ;

3. # – $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами із ЛДЗ;

4. v – $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами із ЗДА;

5. ⁰ – $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами із АХЗ.

Разом із тим, як за наявності, так і відсутності активного або перенесеного ТБЛ, інтенсивність задишки та симптомів ХОЗЛ, а також БОС були достовірно вищими серед пацієнтів із АХЗ або ЗДС, ніж за їх відсутності, вказуючи на обтяження перебігу ХОЗЛ у пацієнтів із анемією або ЛДЗ, незалежно від виду анемії. При цьому істотної різниці даних показників у групах із діагностованими анеміями (АХЗ, ЗДА) порівняно з групою ЛДЗ нами не виявлено.

Частота ЛГ серед обстежених пацієнтів із ХОЗЛ була вищою в осіб із діагностованими анеміями або ЛДЗ. Так, у групі ХОЗЛ без ЗЗТБ чи ТБЛ ознаки ЛГ виявлено у 34,5% у пацієнтів із АХЗ; 33,3% – за наявності ЗДА та 35% – за наявності ЛДЗ, в той час як у групі ХОЗЛ без ЗДС або АХЗ ЛГ спостерігалася у 4,3%. Отже, анемія сприяла не тільки обтяженню клінічного перебігу та БОС, але і розвитку та прогресуванню ЛГ.

Аналіз показників психоемоційного реагування обстежених пацієнтів (табл. 4) показав достовірно вищі СТ, ОТ та ІД у групах із виявленою АХЗ, ніж без АХЗ, незалежно від наявності ТБЛ в анамнезі.

Таблиця 4 – Особливості показників психоемоційного реагування у обстежених пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень з/без залишкових змін після перенесеного туберкульозу легень і анемією хронічних захворювань ($M \pm m$)

Група		ІД, бали	СТ, бали	ОТ, бали
1	2	3	4	5
ХОЗЛ і ЗЗТБ	Без ЗДС або АХЗ	13,8±0,32 ^{*+##v0}	20,2±0,4 ^{*+##v0}	34,4±0,7 ^{*+##v0}
	Супутня АХЗ	15,78±0,22 ^{*+}	22,58±0,6 ^{*+}	35,48±0,26 ^{*+}
ХОЗЛ	Без ЗДС або АХЗ	11,3±0,8 ^{*+##v0}	20,2±0,8 ^{*+##v0}	28,3±0,6 ^{*+##v0}
	Супутня АХЗ	13,02±0,56 ⁺	21,48±0,35 ⁺	35,84±0,73 ⁺

Продовження табл. 4

1	2	3	4	5
ХОЗЛ і ТБЛ	Без ЗДС або АХЗ	19,4±2,5 ^{*#v0}	10,9±0,5 ^{*#v0}	49,1±3,9 ^{*#v0}
	Супутня АХЗ	13,2±3,14 [*]	8,8±0,7 [*]	40,29±3,81 [*]

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ порівняно з групою ХОЗЛ;

2. + – $p < 0,05$ порівняно з групою ХОЗЛ і ТБЛ;

3. # – $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами із ЛДЗ;

4. v – $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами із ЗДА;

5. ⁰ – $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами із АХЗ.

Аналіз показників тривожності та депресії у обстежених пацієнтів із різною вираженістю симптомів ХОЗЛ за наявності та відсутності ЗЗТБ або ТБЛ і/або АХЗ чи ЗДС показав достовірно вищі показники ІД та ОТ у пацієнтів із більш вираженими симптомами ХОЗЛ (ТОХ > 10 балів) порівняно з підгрупою ТОХ < 10 незалежно від наявності чи відсутності ТБЛ в анамнезі або АХЗ.

У групах ХОЗЛ і ЗЗТБ та ХОЗЛ серед пацієнтів із супутньою АХЗ виявлено достовірно нижчі показники ЯЖ за більшістю шкал, ніж у групі без АХЗ. Разом з тим у групі ХОЗЛ і ТБЛ показники ЯЖ були достовірно нижчими серед пацієнтів без АХЗ порівняно з пацієнтами із супутньою АХЗ.

Серед пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ у поєднанні з АХЗ виявлено кореляцію ОФВ₁ і Fe із більшістю шкал як фізичного, так і психічного компонентів ЯЖ, вказуючи на наявність зв'язку ФЗД і порушення обміну Fe не тільки із фізичними аспектами здоров'я, але і психоемоційним станом пацієнтів із ХОЗЛ.

У групі ХОЗЛ із ЗЗТБ спостерігалася достовірна кореляція СТ і ТОХ ($r = 0,63$; $p < 0,05$), у групі ХОЗЛ – ОТ із показниками МДР і ТОХ ($r = 0,43$ і $r = 0,29$ відповідно; $p < 0,05$), а у групі ХОЗЛ і ТБЛ – ОТ із ТОХ ($r = 0,44$; $p < 0,05$).

Серед пацієнтів із вираженими клінічними симптомами (понад 10 балів за ТОХ) виявлено негативну кореляцію ІД із ОФВ₁ ($r = -0,32$; $p < 0,05$) та рівнем Fe ($r = -0,29$; $p < 0,05$), а також ОТ з рівнем Hb ($r = -0,32$; $p < 0,05$) і Fe ($r = -0,38$; $p < 0,01$). Крім того, серед цих пацієнтів спостерігалася кореляція ІД із показником ТОХ ($r = 0,30$; $p < 0,05$) та МДР ($r = 0,46$; $p < 0,01$). У групі ХОЗЛ і ЗЗТБ серед чоловіків спостерігалася негативна кореляція ОФВ₁ та інтенсивності болю ($r = -0,84$; $p < 0,01$), а також ІК та фізичного компоненту здоров'я ($r = -0,47$; $p < 0,05$) а у жінок – ІК і загального стану здоров'я ($r = -0,99$; $p < 0,05$). Виявлені зв'язки вказували на погіршення клінічного перебігу та ФЗД за наявності підвищення рівня тривожності та ІД, а також посилення тривожних та депресивних тенденцій за наявності анемії та дефіциту заліза.

Під час оцінки загального аналізу крові, лейкоцитарної формули, а також відношення нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Л) і тромбоцитів до лімфоцитів (Т/Л) виявлено ознаки більше вираженого запального процесу в групах ХОЗЛ із АХЗ або ЗДС, ніж без них (табл. 5). Так, спостерігалися достовірно вищі показники ШОЕ, лейкоцитів і Т/Л у пацієнтів із ХОЗЛ і АХЗ або ЗДС, ніж без них, незалежно від наявності ЗЗТБ або ТБЛ, вказуючи на посилення запального процесу за умов АХЗ або ЗДС.

Таблиця 5 – Показники клінічних тестів у обстежених пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень з/без залишкових змін після перенесеного туберкульозу легень або у поєднанні з активним туберкульозом легень, у яких діагностовано залізодефіцитні стани чи анемію хронічних захворювань або без них (M±m)

Показ- ник	Група	Без АХЗ/ЗДС	Із АХЗ	Із ЛДЗ	Із ЗДА
1	2	3	4	5	6
ШОЕ, мм/год	ХОЗЛ і ЗЗТБ	15,67±0,72 ^{*+ # v⁰}	18,42±1,25	18,35±1,45	18,89±1,92
	ХОЗЛ	13,52±0,85 ^{+ # v⁰}	17,86±1,35	18,28±1,3	18,12±1,16
	ХОЗЛ і ТБЛ	35,9±1,9 ^{* # v⁰}	38,7±1,4 [*]	39,4±1,8 [*]	39,6±1,5 [*]
Лейко- цити, x10 ⁹ /л	ХОЗЛ і ЗЗТБ	9,68±0,5 ^{* # v⁰}	11,2±0,4 ^{*+}	11,73±0,5 ^{*+}	11,72±0,8 ^{*+}
	ХОЗЛ	8,22±0,7 ^{*+ # v⁰}	10,7±0,5 ⁺	10,9±0,4 ⁺	10,8±0,2 ⁺
	ХОЗЛ і ТБЛ	9,49±0,5 ^{* # v⁰}	9,7±0,5 [*]	9,7±0,5 [*]	9,7±0,5 [*]
Нейт- рофіли, x10 ⁹ /л	ХОЗЛ і ЗЗТБ	4,31±0,3	4,23±0,5	4,25±0,2	4,27±0,6
	ХОЗЛ	4,24±0,39	4,71±0,35	4,33±0,1	4,55±0,33
	ХОЗЛ і ТБЛ	4,07±0,4	4,46±0,8	4,86±0,4	4,28±0,8
Лімфо- цити, x10 ⁹ /л	ХОЗЛ і ЗЗТБ	2,7±0,3	2,5±0,2	2,4±0,3	2,8±0,5
	ХОЗЛ	2,6±0,50	2,8±0,5	2,6±0,7	2,5±0,6
	ХОЗЛ і ТБЛ	2,8±0,4	2,2±0,3	2,7±0,4	2,6±0,8
Тромбо- цити, x10 ⁹ /л	ХОЗЛ і ЗЗТБ	315,7±14,2	309,7±12,5	314,3±13,7	311,4±11,3
	ХОЗЛ	298,6±12,8	306,2±15,6	292,4±12,5	284,8±13,7
	ХОЗЛ і ТБЛ	287,5±13,4	285,8±16,7	281,3±15,2	236,8±19,3
H /л	ХОЗЛ і ЗЗТБ	2,6±0,7	2,3±0,6	2,7±0,6	2,1±0,6
	ХОЗЛ	2,2±0,2	2,7±0,4	2,8±0,2	2,3±0,5
	ХОЗЛ і ТБЛ	2,8±0,5	2,5±0,3	2,4±0,7	2,8±0,4
Т/Л	ХОЗЛ і ЗЗТБ	137,13±2,8 ^{*+ # v⁰}	147,3±2,5	143,2±3,6	145,7±4,8
	ХОЗЛ	125,1±4,7 ^{+ # v⁰}	134,3±5,4	137,2±4,6	138,5±3,5
	ХОЗЛ і ТБЛ	141,45±4,4 [*]	152,6±3,7	155,4±3,3	154,2±2,8

Примітки: 1. * – p<0,05 порівняно з групою ХОЗЛ;

2. + – p<0,05 порівняно з групою ХОЗЛ і ТБЛ;

3. # – p<0,05 порівняно з пацієнтами із ЛДЗ;

4. v – p<0,05 порівняно з пацієнтами із ЗДА;

5. ⁰ – p<0,05 порівняно з пацієнтами із АХЗ.

Аналогічну тенденцію виявлено під час аналізу окремих показників системного запалення (табл. 6).

Таблиця 6 – Характеристика окремих показників системного запалення у обстежених пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень з/без залишкових змін після перенесеного туберкульозу легень або у поєднанні з активним туберкульозом легень, у яких діагностовано анемію хронічних захворювань або залізодефіцитні стани ($M \pm m$)

Показ- ник	Група	Без АХЗ/ЗДС	Із АХЗ	Із ЛДЗ	Із ЗДА
СРП, мг/л	ХОЗЛ і ЗЗТБ	10,97±0,45 ^{*+##v0}	13,12±0,52	13,75±0,95	13,86±0,92
	ХОЗЛ	8,69±0,85 ^{+##v0}	10,61±0,43	11,25±0,8	11,43±0,87
	ХОЗЛ і ТБЛ	16,4±1,57 ^{*##v0}	21,1±1,7 [*]	10,4±1,9 [*]	21,7±1,6 [*]
С ₃ , г/л	ХОЗЛ і ЗЗТБ	2,08±0,1 ^{*+##v0}	2,72±0,3	2,85±0,4	2,93±0,2
	ХОЗЛ	1,56±0,07 ^{+##v0}	1,7±0,05	1,8±0,03	1,7±0,06
	ХОЗЛ і ТБЛ	2,7±0,3 ^{*##v0}	3,8±0,4 [*]	3,4±0,2 [*]	3,9±0,5 [*]

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ порівняно з групою ХОЗЛ;

2. + – $p < 0,05$ порівняно з групою ХОЗЛ і ТБЛ;

3. # – $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами із ЛДЗ;

4. v – $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами із ЗДА;

5. 0 – $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами із АХЗ.

Рівні СРП і компонента комплементу С₃ були достовірно вищими в групах ХОЗЛ і АХЗ або ЗДС, як за наявності, так і відсутності ЗЗТБ або ТБЛ. Слід зазначити, що рівні прокальцитоніну залишалися в межах нормальних значень у всіх клінічних групах пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ та ХОЗЛ, тобто наявність супутньої АХЗ або ЛДЗ суттєво не вплинула на цей показник, що вказує на доцільність визначення СРП і С₃ у таких пацієнтів для оцінки інтенсивності системного запалення.

Під час мікробіологічного дослідження мокротиння пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ і АХЗ або без АХЗ виявлено ріст умовно-патогенної та патогенної мікрофлори у всіх пацієнтів із супутньою АХЗ, причому в 30% випадків спостерігалися асоціації збудників. Серед пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ без АХЗ у 30% випадків росту умовно-патогенної та патогенної мікрофлори не виявлено або (у 60% пацієнтів) висівався тільки один, переважно умовно-патогенний мікроорганізм, а поєднання декількох збудників практично не спостерігалось.

Динаміка окремих показників клінічно-функціонального стану під впливом лікування із додаванням ВТ (комплексу вітамінів групи В та С) з/без АП (адеметіоніну) до стандартного лікування у пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ та супутньою АХЗ порівняно зі стандартною терапією приведена у таблиці 7. В усіх клінічних групах виявлено певну динаміку як показників клінічного перебігу (за МДР та ТОХ), так і ФЗД (зростання ОФВ₁) у процесі лікування, без суттєвої різниці серед пацієнтів, що додатково приймали адеметіонін і/або комплекс вітамінів групи В і С порівняно з групою, де призначалася тільки стандартна фармакотерапія ХОЗЛ.

Таблиця 7 – Динаміка окремих показників клінічно-функціонального стану в процесі лікування хронічного обструктивного захворювання легень із посттуберкульозними змінами у поєднанні з анемією хронічних захворювань ($M \pm m$)

Показник	Група 1 (n=33), вітамінотерапія + амінокислотний препарат		Група 2 (n=32), вітамінотерапія		Група 3 (n=30), тільки стандартна терапія	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
МДР, бали	1,74±0,41	1,12±0,16*	1,82±0,38	1,22±0,11*	1,88±0,53	1,17±0,14*
ТОХ, бали	17,9±0,42	12,78±0,83*	18,84±0,76	13,11±0,75*	17,92±0,53	12,73±0,72*
ОФВ ₁ , %	48,56±2,21	63,35±2,44*	49,35±2,68	59,52±3,67*	49,03±2,6	58,72±2,97*

Примітка. 1. * $p < 0,05$ порівняно з початком лікування.

Динаміку рівнів Hb і RBC, а також окремих показників системного запалення наведено у таблиці 8.

Таблиця 8 – Динаміка окремих результатів лабораторних методів дослідження в процесі лікування у порівнюваних групах ($M \pm m$)

Показ- ник	Група 1 (n=33)		Група 2 (n=32)		Група 3 (n=30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Hb, г/л	112,36±4,05	128,21±3,17*#	113,41±3,56	125,57±3,85*#	111,71±3,52	116,15±3,85
RBC, $\times 10^9$ /л.	3,21±0,24	4,16±0,35*#	3,48±0,15	4,18±0,45*#	3,32±0,28	3,45±0,22
ШОЕ, мм/год	19,14±4,23	12,02±3,06*	18,71±3,52	11,74±2,08*	18,33±2,76	11,95±2,88*
СРП, мг/л	11,86±0,52	6,48±0,34*+ #	12,02±0,46	8,32±0,44*#	11,74±0,83	10,32±0,93
С ₃ , г/л	2,05±0,02	1,78±0,03*#	2,1±0,05	1,86±0,04*#	2,06±0,07	1,98±0,03

Примітки: 1. * $p < 0,05$ порівняно з початком лікування;

2. # $p < 0,05$ порівняно з групою, що приймала тільки стандартну терапію.

У групах пацієнтів, що додатково приймали ВТ з або без АП, після лікування виявлено достовірне зростання рівнів Hb і RBC до майже нормальних величин, чого не спостерігалось серед пацієнтів, що приймали тільки стандартну фармакотерапію

ХОЗЛ, де зміни зазначених показників червоної крові були мінімальними. Істотної різниці показників Hb і RBC у підгрупах, що додатково приймали тільки вітаміни групи В і С або комбінацію цих вітамінів із АП, не виявлено.

Після лікування виявлено достовірне зниження показника ШОЕ в усіх клінічних групах, без суттєвої різниці між ними. Разом із тим, у підгрупах, що додатково приймали ВТ з або без АП, спостерігалось достовірне зниження рівнів СРП і С₃, що свідчило про зменшення інтенсивності системного запалення, в той час як у групі, що приймала тільки стандартну терапію, відмічено лише тенденцію до їх зниження.

У групі, де призначалися і комплекс вітамінів, і АП, динаміка значень СРП була найбільш вираженою і його рівень після лікування був достовірно нижчим порівняно з групами, що приймали тільки ВТ або тільки стандартну терапію ХОЗЛ. Імовірно, що істотне зниження інтенсивності хронічного запального процесу, як важливого чинника АХЗ, у пацієнтів перших двох груп, у свою чергу, сприяло кращій компенсації рівнів Hb і RBC у процесі лікування.

Аналогічна тенденція спостерігалася під час аналізу динаміки ІД в процесі лікування: виявлено достовірне його зниження у групах, що додатково приймали ВТ і АП ($19,06 \pm 0,53$ до лікування і $8,77 \pm 0,23$ після лікування; $p < 0,05$) або тільки ВТ ($19,25 \pm 0,23$ і $11,87 \pm 0,71$ відповідно; $p < 0,05$), і відсутність суттєвої динаміки у групі, що приймала тільки стандартне лікування ($19,16 \pm 0,5$ і $18,37 \pm 0,63$ відповідно; $p > 0,05$). При цьому нормалізація ІД спостерігалася тільки у групі, де додатково призначалася комбінація вітамінів групи В та С і адеметіоніну.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі здійснено теоретичне узагальнення та запропоновано нове практичне вирішення актуального завдання внутрішньої медицини – оптимізації ведення пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень і залишковими змінами після перенесеного туберкульозу легень у поєднанні з анемією хронічних захворювань на основі вивчення особливостей клінічного перебігу, функціональних, лабораторних, психоемоційних змін і якості життя пацієнтів та застосування вітамінотерапії й адеметіоніну в складі комплексного лікування.

1. Частота анемії серед пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ (46%) достовірно вища порівняно з ХОЗЛ без ЗЗТБ чи ТБЛ (28%; $p < 0,05$); серед пацієнтів із ХОЗЛ і активним ТБЛ частота анемії була найвищою (68%). У пацієнтів із ХОЗЛ та ЗЗТБ порівняно з пацієнтами без ЗЗТБ АХЗ діагностувалась у 70% проти 13% ($p < 0,05$), ЗДА – у 13% проти 25% ($p > 0,05$) та ЛДЗ – у 17% проти 62% ($p < 0,05$). Поєднання ХОЗЛ із анемією супроводжувалося достовірно вищою частотою загострень ХОЗЛ та госпіталізацій, що свідчило про обтяження перебігу ХОЗЛ за умов супутньої анемії.

2. Серед пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні з АХЗ достовірно гірші показники клінічного перебігу ($p < 0,05$) і більш виражений бронхообструктивний синдром (ОФВ₁ і ОФВ₁/ФЖЄЛ; $p < 0,05$), як за наявності, так і відсутності ЗЗТБ. Разом з тим, не виявлено істотної різниці щодо клінічних показників та ФЗД у пацієнтів із ЗДА чи АХЗ. Серед пацієнтів із ХОЗЛ і АХЗ за умов ЗЗТБ спостерігалось погіршення показників клінічно-функціонального стану порівняно з групою ХОЗЛ і АХЗ, що свідчить про обтяження клінічного перебігу і синдрому бронхіальної обструкції у осіб із ЗЗТБ. Наявна кореляція рівня еритроцитів та ОФВ₁ ($r = 0,36$; $p < 0,01$), що вказує на негативний вплив анемії на ФЗД.

Легенева гіпертензія достовірно частіше діагностувалася в групі ХОЗЛ у поєднанні з АХЗ порівняно з ХОЗЛ без АХЗ, як за наявності ЗЗТБ (47,9% і 15% відповідно), так і без ЗЗТБ (26,8% і 4,3% відповідно). За умови легеневої гіпертензії спостерігались більш виражена бронхообструкція, тяжчий клінічний перебіг та гірша ЯЖ порівняно з пацієнтами, у яких легеневої гіпертензії виявлено не було.

3. У хворих на ХОЗЛ у поєднанні з АХЗ ЯЖ була істотно нижча порівняно з групою ХОЗЛ без АХЗ за усіма шкалами, як за наявності ЗЗТБ, так і без ЗЗТБ. Найгірші показники ЯЖ спостерігались у групі пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ та супутньою АХЗ. У всіх клінічних групах наявна кореляція між ОФВ₁ і фізичним та психічним компонентами ЯЖ ($r=0,59$ і $0,45$ відповідно; $p<0,01$).

Показники тривожності та депресії також достовірно вищі у групі ХОЗЛ із ЗЗТБ і АХЗ порівняно з групами ХОЗЛ і ЗЗТБ без АХЗ ($p<0,05$) і ХОЗЛ без ЗЗТБ за відсутності АХЗ ($p<0,05$). Показник ситуативної тривожності був зниженим у всіх клінічних групах пацієнтів із ХОЗЛ порівняно з контрольною групою, вказуючи на можливе недооцінювання свого стану пацієнтом, що може стати однією з причин пізнього звертання по медичну допомогу та низької прихильності до лікування. У всіх клінічних групах виявлено обернену кореляцію ситуативної тривожності з ОФВ₁ ($r=-0,88$; $p<0,01$), що вказує на зв'язок тривожності з вираженістю бронхіальної обструкції.

4. Частота еритроцитозу була вірогідно вищою серед жінок порівняно з чоловіками у всіх клінічних групах ($p<0,05$), вказуючи на більше виражену компенсаторну реакцію еритроцитозу за умов хронічної гіпоксії серед жінок порівняно з чоловіками. Як у жінок, так і у чоловіків, схильність до підвищених показників червоної крові була більш поширеною серед пацієнтів із ХОЗЛ без ЗЗТБ порівняно з групою ХОЗЛ із ЗЗТБ, вказуючи на гірші адаптивні можливості за умов перенесеного ТБЛ.

5. Інтенсивність запального процесу, за показниками С-реактивного білка та компонента комплементу С₃, достовірно вища серед пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні з АХЗ порівняно з групою ХОЗЛ без АХЗ. У всіх клінічних групах наявна також обернена кореляція рівня гемоглобіну із показниками ШОЕ ($r=-0,38$; $p<0,05$) та С₃ ($r=-0,29$; $p<0,05$), що вказує на зв'язок анемії та запального процесу. Крім того, в групі ХОЗЛ із ЗЗТБ і АХЗ частіше, ніж у групі ХОЗЛ без ЗЗТБ і/або АХЗ, спостерігався активний ріст патогенної та умовно-патогенної мікрофлори мокротиння, а також поєднання декількох збудників, що в свою чергу сприяло посиленню системного запалення, асоціювалося з вищою частотою загострень і госпіталізацій, підвищенням рівнів особистісної тривожності та депресії.

6. Після проведеного лікування пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ та супутньою АХЗ у групі, що додатково приймала вітаміни та адеметіонін, виявлено більш виражене покращення не тільки клінічно-функціонального стану (за показниками ОФВ₁ і ОФВ₁/ФЖЄЛ), показників червоного паростка крові (рівнів гемоглобіну, еритроцитів і середнього об'єму еритроцита) і ЯЖ (як фізичного, так і психічного компонентів), але і зниження інтенсивності запального процесу, а також рівня тривожності та депресії. Разом із тим, у групі, де призначалося тільки стандартне лікування ХОЗЛ, спостерігалось достовірне покращення тільки клінічно-функціональних показників і фізичного компоненту ЯЖ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам із ХОЗЛ незалежно від наявності ЗЗТБ і анемії доцільно проводити дослідження показників обміну заліза (рівень сироваткового заліза, загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки, трансферину, відсотку насичення трансферину залізом, феритину) з наступною корекцією лікування.

2. У пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ слід прицільно виявляти супутню АХЗ, оскільки таке поєднання супроводжується погіршенням клінічного перебігу ХОЗЛ, більш частими загостреннями та госпіталізаціями, поглибленням бронхіальної обструкції і посиленням системного запалення.

3. Включення в комплекс лікування пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ та супутньою АХЗ вітамінотерапії і адеметіонін для корекції показників клінічно-функціонального стану, червоного паростка крові, психоемоційного реагування і якості життя та зниження інтенсивності системного запалення.

4. Для виявлення інтегрального впливу хвороби на фізичний і психологічний стан хворих на ХОЗЛ із ЗЗТБ і АХЗ доцільно проводити оцінку параметрів якості життя (адаптований опитувальник MOS SF-36), рівнів особистісної і ситуативної тривожності (тест Спілбергера) та депресії (тест Бека).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Жованик НВ, Товт-Коршинська МІ. Особливості клінічного перебігу та функціональні зміни у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за умови поєднання із залізодефіцитними станами. Науковий вісник УжНУ. 2017;2(56):48-50 (*дисертант самостійно провела відбір і лікування хворих, проаналізувала отримані результати, написала текст статті*).

2. Жованик НВ. Особливості бронхообструктивного синдрому у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень у поєднанні з активним та вилікуваним туберкульозом легень. Український медичний часопис. 2018;4(126,т.2):42-43.

3. Жованик НВ. Клініко-лабораторні, функціональні та психоемоційні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у пацієнтів із легеневою гіпертензією. Український медичний часопис. 2018;6(128,т.2):29-30.

4. Жованик НВ, Товт-Коршинська МІ. Клініко-лабораторні, функціональні та психоемоційні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у хворих із залишковими змінами після вилікуваного туберкульозу легень. Вісник наукових досліджень. 2018;4(93):38-41 (*дисертант самостійно провела відбір і лікування хворих, проаналізувала отримані результати, написала текст статті*).

5. Жованик НВ. Статеві особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні та без активним та вилікуваним туберкульозом легень (аналіз літературних даних та власних спостережень). East European Science Journal (Варшава, Польща). 2018;11(39,Part1):7-12.

6. Zhovanyk NV, Tovt-Korshynska MI. Interaction between clinical and psychological changes among patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary tuberculosis co-morbidity. Wiadomosci Lekarskie. 2019;4(tom LXXII):635-39. (*здобувач самостійно провела підбір хворих, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріал до друку*).

7. Жованик НВ, Товт-Коршинська МІ. Особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні та без туберкульозом у пацієнтів із залізодефіцитними станами. Вісник наукових досліджень. 2018;1(90):26-29 *(дисертант самостійно провела відбір і лікування хворих, проаналізувала отримані результати, написала текст статті).*

8. Жованик НВ. Вплив вітамінотерапії на перебіг хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні із залізодефіцитними станами та при/без залишкових змін після вилікуваного туберкульозу легень. Український медичний часопис. 2019;2(130,т.2):21-23.

9. Жованик НВ, Товт-Коршинська МІ, Ростока-Резнікова МВ. Ефективність застосування вітамінотерапії і амінокислотного препарату в комплексі лікування хронічного обструктивного захворювання легень із супутньою анемією хронічних захворювань у пацієнтів, що перенесли туберкульоз легень. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020; 2: 107-112 *(здобувач самостійно провела підбір хворих, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріал до друку).*

10. Жованик НВ, Товт-Коршинська МІ. Поширеність залізодефіцитних станів серед хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з туберкульозом легень. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень. 2017 вересня 22-23; Львів. Львів; 2017, С. 29-32 *(здобувач самостійно провела підбір хворих, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріал до друку).*

11. Жованик НВ. Вплив залізодефіцитних станів на запальний процес при хронічному обструктивному захворюванні легень та в поєднанні з туберкульозом легень. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики. 2018 Березня 9-10; Дніпро. Дніпро; 2018, С. 25-27.

12. Жованик НВ. Вікові та статеві особливості хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з туберкульозом легень. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. Додаток №2 (33). Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні проблеми лікування і профілактики туберкульозу. 2018 Травень 16-17; Київ. Київ; 2018, С. 82-83.

13. Жованик НВ, Товт-Коршинська МІ. Взаємозв'язок між показниками клінічних тестів та якості життя у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Збірник праць Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Вплив науково-технічного прогресу на розвиток медичної науки та практики: реалії сьогодення – 2018» липень 13-14; Київ. Київ; 2018, С. 28-30 *(дисертант самостійно провела відбір і лікування хворих, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріал до друку).*

14. Жованик НВ, Товт-Коршинська МІ, Ростока-Резнікова МВ. Особливості діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень із супутньою анемією хронічних захворювань у осіб, що перенесли туберкульоз легень. В кн.: Eurasian scientific congress. Abstracts of the 3rd International scientific and practical conference 22-24.03.2020. Barca Academy Publishing. Barcelona. Spain. Pp. 79-85 *(здобувач самостійно провела підбір хворих, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріал до друку).*

АНОТАЦІЯ

Жованик Н.В. Клініко-патогенетичні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень з посттуберкульозними змінами за умови поєднання з анемією хронічних захворювань. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

Дисертація присвячена вивченню особливостей клінічного перебігу, показників функції зовнішнього дихання, обміну заліза, показників системного запалення, мікробіологічного дослідження харкотиння, а також психоемоційного реагування і якості життя (ЯЖ) для оптимізації ведення хворих із ХОЗЛ в осіб із посттуберкульозними змінами (ЗЗТБ) у поєднанні з анемією хронічних захворювань (АХЗ) або без неї. У 48% із 469 обстежених пацієнтів із ХОЗЛ було виявлено ЗЗТБ. Група пацієнтів із виявленими ЗЗТБ характеризувалася дещо старшим віком, переважанням чоловіків, вищими частотою загострень, госпіталізацій та індексом куріння, а також важчим клінічним перебігом. Виявлено достовірно вищу частоту анемій серед пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ із переважанням АХЗ, порівняно з групою без ЗЗТБ. Серед пацієнтів із ХОЗЛ та ЗЗТБ і АХЗ порівняно з пацієнтами із ХОЗЛ без ЗЗТБ та без АХЗ виявлено достовірно більш виражені клінічні симптоми, бронхіальну обструкцію і системне запалення, вищу частоту легеневої гіпертензії, достовірно вищі показники тривожності та індекс депресії, достовірно нижчу ЯЖ за більшістю шкал як фізичного, так і психічного компонентів, а також вищу частоту наявності патогенної мікрофлори харкотиння, у тому числі поєднання декількох збудників, що могло стати причиною більш частих загострень ХОЗЛ у таких пацієнтів.

Обґрунтовано ефективність включення комбінації вітамінів групи В та С і адеметіоніну додатково до стандартної терапії у комплекс лікування пацієнтів із ХОЗЛ у осіб із ЗЗТБ та супутньою АХЗ для нормалізації клінічно-функціональних показників, індексу депресії, показників червоного паростка крові та зниження інтенсивності системного запалення.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, залишкові зміни після перенесеного туберкульозу легень, туберкульоз легень, анемія хронічних захворювань, вітамінотерапія, адеметіонін.

АННОТАЦИЯ

Жованик Н.В. Клинико-патогенетические особенности течения хронического обструктивного заболевания легких с посттуберкулезными изменениями при условии сочетания с анемией хронических заболеваний. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2020.

Диссертация посвящена исследованию особенностей клиничко-функционального состояния, показателей лабораторных, инструментальных, микробиологических методов исследования, а также показателей психоэмоционального реагирования для оптимизации ведения пациентов с

хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ) и посттуберкулезными изменениями (ПТИ) при наличии сопутствующей анемии хронических заболеваний (АХЗ). У 48% из 469 обследованных пациентов с ХОБЛ было обнаружены ПТИ. Группа пациентов с ПТИ характеризовалась несколько старшим возрастом, преобладанием мужчин, высшими частотой обострений, госпитализаций и индексом курения, а также отягощением клинического течения. Обнаружено достоверно более высокую частоту анемии у пациентов с ХОБЛ и ПТИ с преобладанием АХЗ по сравнению с группой без ПТИ. Среди пациентов с ХОБЛ у лиц с ПТИ и АХЗ по сравнению с пациентами с ХОБЛ без ПТИ и без АХЗ обнаружено достоверно более выраженные клинические симптомы, бронхиальную обструкцию и системное воспаление, высшую частоту легочной гипертензии, достоверно более высокие показатели тревожности и индекс депрессии, достоверно низшее качество жизни по большинству шкал как физического, так и психического компонентов, а также более высокую частоту выявления патогенной микрофлоры в мокроте, в том числе сочетания нескольких возбудителей, что могло быть причиной более частых обострений ХОБЛ у таких пациентов.

Обосновано включение витаминотерапии (витаминов группы В и С) и адemetионина дополнительно к стандартной терапии в комплекс лечения пациентов с ХОБЛ у лиц с ПТИ в сочетании с АХЗ для нормализации клинико-функциональных показателей, индекса депрессии, показателей красной крови и снижения интенсивности системного воспаления.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, остаточные изменения после перенесенного туберкулеза легких, туберкулез легких, анемия хронических заболеваний, витаминотерапия, адemetионин.

SUMMARY

Zhovanyk N.V. Clinical and pathogenetic features of chronic obstructive pulmonary disease with post-tuberculous changes and anemia of chronic diseases. – On the rights of the manuscript.

The dissertation for the Candidate degree in Medical Sciences in specialty 14.01.02 - Internal diseases. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

The dissertation is devoted to treatment optimization in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with post-tuberculous changes and anemia of chronic diseases.

Aim of the study: optimization of COPD with post-tuberculosis changes and anemia of chronic disease management based on the study of the clinical course, pulmonary function tests, laboratory, psycho-emotional and quality of life features with adding vitamin therapy and amino acid medicine to the standard pharmacotherapy complex of COPD therapy.

To achieve the study goal and to solve its tasks, we examined 469 patients (228 men and 241 women), hospitalized with COPD exacerbation of B, C and D clinical groups and with GOLD 1-3 airflow limitation severity, including 428 patients with or without post-tuberculosis changes (study group) and 41 patients with active pulmonary tuberculosis as a comparison group. The study was conducted in the pulmonology department of the Transcarpathian Regional Clinical Hospital of the Transcarpathian Regional Council (Uzhhorod) and the diagnostic and first therapeutic departments of the Pulmonary Diseases

Center of the Transcarpathian Regional Council (Uzhhorod) in 2016-19. 30 relatively healthy individuals were examined as a control group, the study and control groups were comparable by age and sex.

The group of patients with post-tuberculosis changes was characterized by elder age, male predominance, higher frequency of exacerbations, hospitalizations and higher smoking index, as well as more severe clinical course and bronchial obstruction than the group of patients without post-tuberculosis changes. Patients with post-tuberculosis changes vs patients without post-tuberculosis changes had a higher incidence of pulmonary hypertension, as well as significantly higher rates of systemic inflammation, anxiety and depression, and significantly lower quality of life by most scales of both physical and mental components. Patients with post-tuberculosis changes vs patients without post-tuberculosis changes showed higher incidence of pathogenic and/or opportunistic pathogens, including their combination that could lead to more frequent exacerbations of COPD in this group of patients.

Incidence of anemia was significantly higher among patients with COPD and post-tuberculous changes with a predominance of anemia of chronic disease, in contrast to the group without post-tuberculosis changes, where the incidence of anemia was lower with iron deficiency states predominance. Anemia incidence was significantly higher among patients with COPD and post-tuberculosis changes (46%) and COPD with active pulmonary tuberculosis (68%) vs COPD without active pulmonary tuberculosis (28%; $p < 0.05$). In COPD and post-tuberculosis changes group we detected predominantly anemia of chronic diseases (70%) as well as latent iron deficiency (17%) and iron deficiency anemia (13%). Among patients with COPD without pulmonary tuberculosis history the frequency of anemia of chronic diseases was only 13%, while latent iron deficiency was predominant (62%) and iron deficiency anemia incidence was 25%. Among patients with COPD and post-tuberculous changes with anemia of chronic diseases vs patients with COPD without a history of pulmonary tuberculosis and without anemia of chronic diseases, significantly more pronounced clinical symptoms, bronchial obstruction syndrome, state and trait anxiety and index of depression, systemic inflammation, as well as a higher frequency of pathogenic sputum microflora detection, including a combination of several pathogens, were observed.

In order to evaluate the efficiency of proposed treatment in comparison with the standard pharmacotherapy of COPD, 95 COPD patients with post-tuberculous changes and anemia of chronic diseases were divided into three groups: group 1 ($n=33$) where vitamin therapy and ademethionine were prescribed additionally to the standard COPD pharmacotherapy; group 2 ($n=32$), that used vitamin therapy additionally to the standard treatment, group 3 ($n=30$) – used only standard COPD pharmacotherapy. Assessment of clinical and functional status, complete blood count, systemic inflammation markers, psycho-emotional response and quality of life evaluation were performed at the beginning of treatment (on the 5th day of COPD exacerbation treatment, after the most acute bronchial obstruction symptoms were resolved) and after 1 months of treatment.

Use of vitamin therapy (group B and C vitamins combination) and amino acid medicine (ademethionine) additionally to standard therapy of COPD in patients with post-tuberculous changes and anemia of chronic diseases resulted in normalization of clinical course, pulmonary function tests and index of depression as well as red blood indices and decrease in systemic inflammation intensity.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, post-tuberculous changes, anemia of chronic diseases, vitamin therapy, ademethionine.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АП	– амінокислотний препарат (адеметіонін)
АХЗ	– анемія хронічних захворювань
БО	– бронхіальна обструкція
ВНТЗ	– відсоток насичення трансферину залізом
ЗДА	– залізодефіцитна анемія
ЗЗЗС	– загальна залізовв'язуюча здатність сироватки
ЗЗТБ	– залишкові зміни після перенесеного туберкульозу легень
ІД	– індекс депресії
ІК	– індекс куріння
ЛГ	– легенева гіпертензія
ЛДЗ	– латентний дефіцит заліза
МДР	– шкала задишки Британської медичної дослідницької ради
Н/Л	– відношення нейтрофілів до лімфоцитів
ОТ	– особистісна тривожність
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за першу секунду
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	– індекс Генслара (Index Gaenslar)
СРП	– С-реактивний протеїн
СТ	– ситуативна тривожність
ТБЛ	– туберкульоз легень
Т/Л	– відношення тромбоцитів до лімфоцитів
ТОХ	– тест оцінки ХОЗЛ
ФЖЄЛ	– форсована життєва ємність легень
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
ЯЖ	– якість життя
С ₃	– компонент системи комплементу С ₃
Fe	– сироваткове залізо
Нб	– гемоглобін
НСТ	– гематокрит
MCV	– середній об'єм еритроцита
MCH	– середній вміст гемоглобіну в еритроциті
MCHC	– середня концентрація гемоглобіну в еритроциті
MOS SF-36	– неспецифічний опитувальник для оцінки якості життя
RBC	– еритроцити
RDW	– ширина розподілу еритроцитів

Підписано до друку 22.01.21
Формат 60х84/16. Папір офсетний.
Друк на різнографі. Зам. №22/01-1
Ум. друк. арк. 0,9
Наклад 100 прим.

Видавництво “Галич-Прес”
Видавець ФОП Король І.В.
м. Львів, вул. Гнатюка, 17
Ел. пошта: lvivprint@ukr.net. Тел. 096-59-88-924
Свідоцтво ДК №5353 від 24.05.2017 р.