Міністерство охорони здоров'я України

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ФЕДИК ОЛЬГА ВАЛЕРІЇВНА

УДК: 616.24-007.271-036.12+616.155.194)-036-07

ДИСЕРТАЦІЯ

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНОГО З АНЕМІЄЮ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

222 «Медицина»

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Федик О.В.

Науковий керівник – Радченко Олена Мирославівна, доктор медичних наук, професор.

Львів – 2022

АНОТАЦІЯ

Федик О. В. Клініко-лабораторні особливості перебігу ХОЗЛ, поєднаного з анемією хронічного захворювання. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2022.

Дослідження проведено з метою покращення діагностично-лікувальної тактики при ХОЗЛ з анемією хронічного захворювання шляхом з'ясування клінічних та функціональних особливостей перебігу, вираженості синдромів системного запалення, ендогенної інтоксикації та адаптаційних процесів.

Дисертаційне дослідження ґрунтується на аналізі вивчення частоти та характеру анемії у хворих на ХОЗЛ та характеристик АХЗ; визначення особливостей перебігу ХОЗЛ за умов АХЗ та її важкості; вивчення активності синдромів запалення та ендогенної інтоксикації у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ; вивчення процесів адаптації у пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та АХЗ; удосконалення стратегії та тактики лікування пацієнтів з ХОЗЛ, ускладненим АХЗ пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні 5-ї міської клінічної лікарні, терапевтичному та алергологічному відділеннях 1-ї міської клінічної лікарні ім. Князя Лева.

До ретроспективного етапу дослідження включено 350 пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, а до порівняльного етапу були залучені 150 пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ, які стаціонарно лікувалися з приводу загострення ХОЗЛ у 2017-2020 рр.; контрольну групу було створено за участю 100 пацієнтів з ХОЗЛ без анемічного синдрому відповідного вікового та гендерного діапазону.

В результаті дослідження встановлено, що анемія зустрічалася у 31,6 % пацієнтів з ХОЗЛ. Анемія хронічного захворювання зустрічалася у 15,8 % пацієнтів з ХОЗЛ та характеризувалась переважно легким перебігом (82,0 %), нормохромним характером (100 %) з нормальними значеннями середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (МСН: 30,66 ± 0,53пг), середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті

(МСНС: 32,72 ± 0,80 г/л); сироваткового заліза (8,2 ± 1,2 мкмоль/л); феритину (250,55 ± 40,14 нг/мл), трансферину (215,94 ± 15,82 мг/дл), загальної залізозв'язувальної здатності сироватки (60,44 ± 5,03 мкмоль/л), насичення трансферину залізом (14,13 ± 2,01 %). АХЗ діагностувалась частіше у старших пацієнтів (69,39 рр. vs 63,90 рр.) та серед чоловіків (61,33 % vs 38,67 %; обидва $p < 0,05$).

За умов поєднання ХОЗЛ з АХЗ спостерігалось збільшення частоти більш важкого перебігу ХОЗЛ (IV ст. 9,33 % vs 3,44 % II ст., частіше D, ніж B та C), спостерігалась нижча сатурація кисню (92,69 % vs 96,00 %), більш виражені суб'єктивні ознаки основної патології (кашель, наявність мокротиння, відчуття стиснення в грудях; порушенням діяльності вдома і поза домом: 3,13 vs 2,13 та 3,00 vs 2,00 балів за тестом оцінки ХОЗЛ - ТОХ); гірші параметри функції зовнішнього дихання (життєва ємність легень 63,66 % vs 69,67 %; її форсоване значення 52,47 % vs 55,34 %), усі $p < 0,05$. Зі збільшенням важкості АХЗ істотно зростали діастолічний артеріальний тиск (від 81,07 до 87,56 мм.рт.ст.) та частота дихання (від 23,03 до 26,55 на хв.), обидва $p < 0,05$.

Поєднання ХОЗЛ з АХЗ характеризувалося активацією запального синдрому, що проявлялося вищим вмістом паличкоядерних (5,48 % vs 4,58 %) та сегментоядерних (68,34 % vs 64,15 %) нейтрофілів, ШОЕ (19,09 vs 14,18 мм/год) та інтегральних запальних гематологічних індексів: індексу зсуву лейкоцитів (ІЗЛ 3,44 vs 1,18), відношень лейкоцитів до ШОЕ (Л/ШОЕ 15,07 vs 11,73), несегментоядерних нейтрофілів до ШОЕ (НН/ШОЕ 10,61 vs 6,78), нейтрофілів до ШОЕ (Н/ШОЕ 145,13 vs 98,60), нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Лі 4,21 vs 3,24) та інтегрального індексу запалення (ІІЗ 24,20 vs 21,54); усі $p < 0,05$. Це асоціювалось з погіршенням швидкісних показників функції зовнішнього дихання (ШОЕ корелювало з індексом Тіффно: $r = -0,58$; $СОШ_{25-75}$: $r = -0,77$; ПОШ: $r = -0,69$; $МОШ_{25}$: $r = -0,78$ та $МОШ_{75}$: $r = -0,63$; лейкоцити - з $СОШ_{25-75}$: $r = -0,69$; ПОШ: $r = -0,59$; $МОШ_{25}$: $r = -0,66$; $МОШ_{75}$: $r = -0,56$; сегментоядерні нейтрофіли - з $МОШ_{25}$: $r = -0,61$, усі $p < 0,05$).

У пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та АХЗ виявлено більш виражену ендогенну інтоксикацію за кількістю креатиніну (97,08 vs 84,25 мкмоль/л) та лейкоцитарним індексом інтоксикації (ЛІІ 3,22 vs 2,93;, обидва $p < 0,05$), що істотно корелювало з

погіршенням бронхіальної прохідності (креатинін корелював з $ОФВ_1$/ФЖЄЛ (r = -0,94), $СОШ_{25-75}$ (r = -0,76), ПОШ (r = -0,65), $МОШ_{75}$ (r = -0,78); сечовина - з $ОФВ_1$ (r = -0,67), $ОФВ_1$/ФЖЄЛ (r = -0,83), індексом Тіффно (r = -0,61), $СОШ_{25-75}$ (r = -0,91), ПОШ (r = -0,77), $МОШ_{25}$ (r = -0,82), $МОШ_{75}$ (r = -0,79), усі $p < 0,05$.

У пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та АХЗ істотно частіше виявляли дистрес-реакції, ніж сприятливі реакції еустресу (40,66 % vs 4,01 %) з більш вираженими синдромами запалення (за лейкоцитами, сегментоядерними нейтрофілами, ШОЕ, інтегральними запальними індексами ІЗЛ, Л/ШОЕ, Н/ШОЕ, НН/ШОЕ, Н/Лі, ІІЗ) та ендогенної інтоксикації (за сечовиною, білірубіном, індексами ІРВН, ЛІІ, ПІ) і пригніченням імунної відповіді (за лімфоцитами 16,42 % vs 31,00 %); у пацієнтів з поєднаною патологією частіше діагностувались напружений і незадовільний стани адаптації (49,03 % vs 28,00 % та 48,39 % vs 35,00 %) та був нижчим індекс адаптації (0,34 vs 0,88), усі $p < 0,05$.

Завдяки оптимізації лікувально-діагностичної тактики з вищими дозами ГКС нам вдалось підвищити вміст гемоглобіну 112,96 [108,50; 121,00] vs 103,40 [101,00; 119,00], КП 0,99 [0,89; 1,03] проти 0,88 [0,78; 0,96], та МСН 33,07 [29,62; 34,36] vs 29,44 [25,95; 32,00] без застосування спеціального протианемічного лікування та зменшити вираженість активності системного запалення за: ШОЕ, мм/год (16,77 [8,00; 20,00] vs 24,46 [14,50; 31,50]; Н/ШОЕ (104,00 [61,60; 120,60] vs 139,60 [115,10; 192,10]). Також ГКС терапія вплинула і на СЕІ, зменшуючи його вираженість за істотно меншими значеннями сечовини 5,05 [3,95; 5,40] проти 6,17 [5,18; 7,53] та креатиніну 73,40 [68,10; 74,50] проти 98,00 [86,00; 109,00].

На основі комплексного клінічно-лабораторного та інструментального дослідження були встановлені особливості взаємного обтяження за умов поєднання ХОЗЛ з АХЗ, коли активація системного запального процесу поглиблює важкість анемічного синдрому у пацієнтів з ХОЗЛ, а зменшення гемоглобіну негативно впливає на перебіг ХОЗЛ, погіршуючи функціональні показники та ще більше активуючи запалення, що замикає хибне патогенетичне коло. Доведено, що у пацієнтів з важчим ступенем АХЗ був більш виражений запальний процес, а

показники ФЗД були суттєво гіршими у пацієнтів з нормохромною АХЗ, ніж за умов інших анемічних синдромів (гіперхромна анемія).

Крім того, поєднаний перебіг ХОЗЛ з АХЗ супроводжувався більш вираженою ендогенною інтоксикацією, порушенням стану адаптації та пригніченням імунної реактивності, причому ці процеси ще більше порушуються із зростанням ступеня важкості анемії. Вперше встановлено, що поєднаний перебіг ХОЗЛ з АХЗ у пацієнтів супроводжувався частішим формуванням незадовільного та напруженого станів адаптації, що проявлялось як більш вираженими синдромами системного запалення та ендогенної інтоксикації, так і важчою бронхіальною обструкцією.

Застосування вищих доз глюкокортикоїдів призводило не тільки до зменшення вираженості системного запалення, ендогенної інтоксикації та покращення швидкісних параметрів ФЗД і, що особливо важливо для пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та АХЗ, до істотно вищого вмісту гемоглобіну, колірного показника та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті, тобто до зменшення вираженості анемічного синдрому.

Показана доцільність визначення інтегральних гематологічних індексів для визначення активності запалення та ендогенної інтоксикації, які не вимагають збільшення обсягу обстеження, є доступними та більш інформативними, ніж звичайна гемограма. Збільшення цих індексів свідчить про активацію запалення та ендогенної інтоксикації та вимагає інтенсифікації протизапального лікування навіть за умов звичайних рівнів лейкоцитів периферійної крові.

Крім того, показана потреба додаткової діагностики типів та станів процесів адаптації, оскільки дистрес-реакції та незадовільний стан адаптації супроводжувалися гіршим перебігом ХОЗЛ, як за умов поєднання з АХЗ, так і без анемічного синдрому.

Запропонована модифікація стандартного лікування призводить до корекції анемії хронічного захворювання, що дає змогу більш результативно впливати на перебіг ХОЗЛ, скоротити період загострення та тривалість перебування пацієнта на стаціонарному лікуванні.

Теоретичні положення роботи і практичні рекомендації, включені у навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини № 2, пропедевтики внутрішньої медицини № 1, терапії № 1 та медичної діагностики, гематології та трансфузіології факультету післядипломної освіти, на кафедрі фтизіатрії та пульмонології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, в практичну роботу терапевтичного відділення відокремленого підрозділу «Лікарня Князя Лева» Комунального некомерційного підприємства Львівського територіального медичного об'єднання «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги», КП «МО Луцької міської територіальної громади», КП Волинської обласної клінічної лікарні Волинської обласної ради».

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, бронхообструктивний синдром, анемія хронічного захворювання, запалення, адаптація, коморбідна патологія, прозапальні маркери, бронхообструктивний синдром, лікування, функція зовнішнього дихання, CRP, макрофаги, синдром ендогенної інтоксикації.

ANNOTATION

Fedyk O. V. Clinical and laboratory features of the course of COPD combined with anemia of a chronic disease. – Ph.D. Thesis Manuscript. The thesis for the degree of Philosophy Doctor in specialty 222 "Medicine" (22 «Health care»). Danylo Halytsky National Medical University of Lviv, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2021.

The study was conducted with the aim of improving the diagnostic and treatment tactics in COPD with anemia of a chronic disease by clarifying the clinical and functional features of the course, the severity of systemic inflammation syndrome, endogenous intoxication and adaptation processes.

The dissertation research is based on the analysis of the study of the frequency and nature of anemia in patients with COPD and the characteristics of ACD; determination of the features of the course of COPD under the conditions of ACD and its severity; study of the activity of inflammatory and endogenous intoxication (EI) syndromes in patients with

COPD and ACD; study of adaptation processes in patients with a combination of COPD and ACD; improvement of the strategy and tactics of treatment in patients with COPD and ACD, in those, who was treated in the therapeutic department of the 5th city clinical hospital, and allergological department of the 1st city clinical hospital. The retrospective stage of the study included 350 patients with exacerbation of COPD, and the comparative stage involved 150 patients with COPD and ACD who were hospitalized with exacerbation of COPD in 2017-2020; a control group was created with the participation of 100 patients with COPD without anemic syndrome of the appropriate age and gender range.

It was established that anemia occurred in 31,6% of patients with COPD. Anemia of a chronic disease occurred in 15,8% of patients with COPD and was characterized mainly by a mild course (82,0%), normochromic character (100%) with normal values of the average hemoglobin content in erythrocytes (MCH: 30,66 ± 0,53pg), average concentration of hemoglobin in erythrocytes (MCHC: 32,72 ± 0,80 g/l); serum iron (8,2 ± 1,2 μmol/l); ferritin (250,55 ± 40,14 ng/ml), transferrin (215,94 ± 15,82 mg/dl), the total iron-binding capacity of serum (60,44 ± 5,03 μmol/l), saturation of transferrin with iron (14,13 ± 2,01%). ACD was diagnosed more often in older patients (69,39 years vs 63,90 years) and among men (61,33% vs 38,67%; both $p < 0,05$).

In patients with a combination of COPD with ACD was observed an increase of the frequency of more severe COPD (stage IV 9,33% vs 3,44% stage II, more often D than B and C), lower oxygen saturation (92,69% vs 96,00%), more pronounced subjective signs of the main pathology (cough, presence of sputum, feeling of tightness in the chest; impaired activity at home and outside the home: 3,13 vs 2,13 and 3,00 vs 2,00 points according to the evaluation test of COPD - ETC); worse parameters of external breathing function (vital lung capacity 63,66% vs 69,67%; its forced value 52,47% vs 55,34%), all $p < 0,05$. Diastolic blood pressure (from 81,07 to 87,56 mm Hg) and respiratory rate (from 23,03 to 26,55 per minute) increased significantly with the increasing of severity of ACD, both $p < 0,05$.

The combination of COPD with ACD was characterized by the activation of the inflammatory syndrome, which was manifested by a higher content of bands (5,48% vs 4,58%) and segmentonuclear (68,34% vs 64,15%) neutrophils, ESR (19,09 vs 14,18 mm /h) and integral inflammatory hematological indices: leukocyte shift index (LSI 3,44 vs 1,18),

ratio of leukocyte to ESR (L/ESR 15,07 vs 11,73), non-segmented neutrophils to ESR (NN/ESR 10,61 vs 6,78), neutrophils to ESR (N/ESR 145,13 vs 98,60), neutrophils to lymphocytes (N/Li 4,21 vs 3,24) and integral index of inflammation (III 24,20 vs 21,54); all $p < 0,05$. It was associated with deterioration of the speed indicators of the function of external breathing (FEB correlated with the Tiffno index: r = -0,58; $SOSH_{25-75}$: r = -0,77; POSH: r = -0,69; $MOSH_{25}$: r = -0,78 and $MOSH_{75}$: r = -0,63; leukocytes - to $SOSH_{25-75}$: r = -0,69; POSH: r = -0,59; $MOSH_{25}$: r = -0,66; $MOSH_{75}$: r = -0,56; segmented neutrophils - to $MOSH_{25}$: r = -0.61, all $p < 0.05$).

In patients with a combination of COPD and ACD, a more pronounced endogenous intoxication was revealed by the amount of creatinine (97,08 vs 84,25 μmol/l) and leukocyte intoxication index (LII 3,22 vs 2,93; both $p < 0,05$), which was significantly correlated with deterioration of bronchial patency (creatinine correlated with FEV_1/FVC (r = -0,94), $SOSH_{25-75}$ (r = -0,76), POSH (r = -0,65), $MOSH_{75}$ (r = -0,78); urea - with FEV_1 (r = -0,67), FEV_1/FVC (r = -0,83), Tiffno index (r = -0,61), $SOSH_{25-75}$ (r = -0,91), POSH (r = -0,77), $MOSH_{25}$ (r = -0,82), $MOSH_{75}$ (r = -0,79); total bilirubin - with the Tiffno index (r = -0,41), all $p < 0,05$).

In patients with a combination of COPD and ACD, distress reactions were significantly more common than favorable eustress reactions (40,66% vs 4,01%) with more pronounced inflammatory syndromes (by leukocytes, segmented neutrophils, ESR, integral inflammatory indices of ISL, L/ESR, N/ESR, NN/ESR, N/Li, IIZ), endogenous intoxication (according to urea, bilirubin, indices of IRVN, LIII, PI) and suppression of the immune response (according to lymphocytes 16,42% vs 31,00%); patients with combined pathology were more often diagnosed with a tense and unsatisfactory state of adaptation (49,03% vs 28,00% and 48,39% vs 35,00%) and had a lower adaptation index (0,34 vs 0,88), all $p < 0,05$.

It was examined, that in patients with COPD and ACD after treatment with higher doses of glucocorticoids, the hemoglobin content 112,96 [108,50; 121,00] vs 103,40 [101,00; 119,00], CI 0,99 [0,89; 1,03] from 0,88 [0,78; 0,96], and MCH 33,07 [29,62; 34,36] vs 29,44 [25,95; 32,00] were significantly higher without the using of special anti-anemic treatment.

The modified scheme of treatment in patients with COPD and ACD with the higher doses of corticosteroids (> 12 mg/d) was accompanied by a decreasing of the severity of systemic inflammation activity according to: ESR, mm/h (16,77 [8,00; 20,00] vs 24,46 [14,50; 31,50]; N/ESR (104,00 [61,60; 120,60] vs 139,60 [115,10; 192,10]. Also, glucocorticoid therapy affected SEI, reducing its severity according to significantly lower values of urea 5,05 [3,95; 5,40] versus 6,17 [5,18; 7,53] and creatinine 73,40 [68,10; 74,50] from 98,00 [86,00; 109,00].

On the basis of a complex clinical, laboratory and instrumental study, the features of mutual aggravation were established in patients with a combination of COPD and ACD, when the activation of the systemic inflammatory process worsens the severity of the anemic syndrome in patients with COPD, and the decreasing of hemoglobin level negatively affects on the course of COPD, worsening functional indicators and further activating inflammation, which closes a false pathogenetic circle.

It has been proven that patients with a more severe degree of ACD had a more pronounced inflammatory process, and FEB indicators were significantly worse in patients with normochromic anemia than in other anemic syndromes. In addition, the combined course of COPD with ACD was accompanied by more pronounced endogenous intoxication, a violation of the state of adaptation and suppression of immune reactivity, and these processes are even more disturbed with increasing severity of anemia.

It was established that the combination of COPD and ACD in patients was accompanied by a more frequent formation of unsatisfactory and tense adaptation states, which was manifested both by more pronounced syndromes of systemic inflammation and endogenous intoxication, and by more severe bronchial obstruction.

The using of higher doses of glucocorticoids led not only to a decreasing of the severity of systemic inflammation, endogenous intoxication, and an improvement in the main parameters of FEB, which is especially important for patients with a combination of COPD and ACD, but also to a significantly higher hemoglobin content, color index, and average hemoglobin content in erythrocytes, i.e. to reducing the severity of anemic syndrome.

The expediency of determining the integral hematological indices for determining the activity of inflammation and endogenous intoxication, which do not require an increase in the scope of the examination, are available and more informative than the using of usual hemogram. An increasing of these indices indicates the activation of inflammation and endogenous intoxication and requires the intensification of anti-inflammatory treatment even under conditions of normal levels of peripheral blood leukocytes.

Distress reactions and an unsatisfactory state of adaptation were accompanied by a worse course of COPD, so, there is a need for additional diagnosis of the types and states of adaptation processes. The modification of standard treatment leads to the correction of anemia of a chronic disease, which makes more effectively influence the course of COPD, shorten the period of exacerbation and the length of the patient's treatment in hospital.

Theoretical principles of work and practical recommendations obtained as a result of research are included in the educational process at the Department of Internal Medicine № 2, Propaedeutics of Internal Medicine № 1, Therapy № 1 and Medical Diagnostics, Hematology and Transfusion of the Faculty of Postgraduate Education, at the Department of Phthisiology and Pulmonology of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, in the practical work of the therapeutic department of the separate unit "Prince Lev Hospital" of the Communal Non-Profit Enterprise of the Lviv Territorial Medical Association "Clinical Hospital of Planned Treatment, Rehabilitation and Palliative Care", KP "MO Lutsk City Territorial Community", KP of the Volyn Regional Clinical Hospital of the Volyn Region advice".

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, broncho-obstructive syndrome, anemia of chronic disease, inflammation, endogenous intoxication, adaptation, comorbid pathology, pro-inflammatory markers, bronchoobstructive syndrome, treatment, external respiratory function, CRP, macrophages, endogenous intoxication syndrome.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Радченко О.М., Федик О.В., Гута Р.Р. Гематологічні параметри у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією. Вісник української медичної стоматологічної академії. 2019;3(67):71-74. *(Дисертанту належить ідея статті, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті. Співавтори надавали консультативну допомогу).*

2. Радченко О.М., Пилипів Л.І., Федик О.В. Показник відношення нейтрофілів до лімфоцитів крові при хронічному обструктивному захворюванні легень: клінічне значення. Український пульмонологічний журнал 2020;2(108):41-44. *(Дисертанту належить ідея статті, проведено визначення індексу у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті. Співавтори надавали консультативну допомогу)*.

3. Радченко О.М., Федик О.В. Активність запалення у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та анемією. Буковинський медичний вісник Т.25№1(97)2021:82-88. *(Дисертанту належить ідея статті, проведено діагностику та лікування пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті. Співавтори надавали консультативну допомогу).*

4. Радченко О.М., Федик О.В. Запалення, гіпоксія, анемія в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень: огляд літератури та власні дослідження. Український пульмонологічний журнал. 2021; №2. С.58-62. *(Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

5. Radchenko O.M., Fedyk O.V., Filipiuk A.L., Zenin V.V. Anemia of chronic disease (ACD) in the heart and respiratory failure: a comparative analysis. Polish Journal of Applied Sciences.2020;[Sl].5(2):26-29.doi:https://doi.org/10. 34668/ PJAS.2019.5.2.05. *(Дисертанту належить ідея статті, проведено діагностику та лікування пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті. Співавтори надавали консультативну допомогу).*

6. Радченко О.М., Федик О.В. Хронічне обструктивне захворювання легень та анемія (огляд літератури та власні дослідження). Практикуючий лікар. 2019;8(4):5-8. *(Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Радченко О.М., Федик О.В. Поширеність поєднання хронічного обструктивного захворювання легень з анемією. “Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку”, присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої м. Харків, 11-12

квітня 2019 року. С.206. Особистий внесок здобувача *(Здобувач провів збір, аналіз та статистичну обробку клінічного матеріалу, написання тез).*

2. Федик О.В. Вплив анемії на перебіг хронічного обструктивного захворювання легень та стан серцево-судинної системи. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» 15 листопада 2019 року. С.122. Особистий внесок здобувача *(Здобувач провів збір, аналіз та статистичну обробку клінічного матеріалу, написання тез).*

3. Радченко О.М., Федик О.В. Хронічне обструктивне захворювання легень та анемія. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Пульмонологія та коморбідність» 28-29 березня 2019 року. Особистий внесок здобувача *(Здобувач провів збір, аналіз та статистичну обробку клінічного матеріалу, написання тез).*

4. Радченко О.М., Федик О.В. Проблема діагностики анемічного синдрому у хворих на бронхіальну астму та ХОЗЛ. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. №2(123).2020. Матеріали конференції «Алергійні захворювання в клінічній практиці» 10 квітня 2020 року м. Харків. С.70. Особистий внесок здобувача *(Здобувач провів збір, аналіз та статистичну обробку клінічного матеріалу, написання тез).*

5. Радченко О.М., Федик О.В. Гематологічні параметри у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб» присвяченої 100-річчю від народження академіка Л.Т.Малої. 15-16 жовтня 2019 року. С.171-172. Особистий внесок здобувача *(Здобувач провів збір, аналіз та статистичну обробку клінічного матеріалу, написання тез).*

6. Радченко О.М., Федик О.В. Активність запалення у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та анемією. Матеріали науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» 19 листопада 2020 року. С.243-245. *(Здобувач провів збір, аналіз та статистичну обробку клінічного матеріалу, написання тез).*

7. Федик О.В. Особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з анемією хронічної хвороби. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» березень-травень 2021 року. С.49-50. Особистий внесок здобувача. *(Здобувач провів збір, аналіз та статистичну обробку клінічного матеріалу, написання тез).*

Зміст

ВСТУП 17

РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ З АНЕМІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 24

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 43

2.1. Дизайн та методологія дослідження 43

2.2 Клінічна характеристика пацієнтів 46

2.3 Стандартні методи обстеження залучених пацієнтів 50

2.4 Використані додаткові методи діагностики 54

2.5 Статистична обробка результатів 58

РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗА ЙОГО НАЯВНОСТІ 61

3.1 Загальна характеристика анемічного синдрому 61

3.2 Клінічні особливості перебігу ХОЗЛ за умов анемії хронічного захворювання 67

3.3 Особливості перебігу ХОЗЛ залежно від важкості анемії хронічного захворювання, насиченості еритроцитів гемоглобіном та розмірів еритроцитів 76

РОЗДІЛ 4. АТИВНІСТЬ СИНДРОМІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА АНЕМІЄЮ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ 84

4.1 Гематологічні та сироваткові маркери запалення 84

4.2 Вираженість запалення за інтегральними гематологічними індексами 90

4.3 Вираженість синдрому ендогенної інтоксикації 97

4.4 Активність імунного запалення за гематологічними показниками 101

РОЗДІЛ 5. СТАН ПРОЦЕСІВ АДАПТАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА АНЕМІЄЮ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ 111

5.1. Типи та характер адаптаційних реакцій у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання 111

5.2. Особливості перебігу ХОЗЛ з анемією хронічного захрювання залежно від характеру адаптаційних реакцій 116

5.3. Адаптаційний потенціал у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання 121

РОЗДІЛ 6. ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗА УМОВ ПОЄДНАННЯ З АНЕМІЄЮ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ 130

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 137

ВИСНОВКИ 148

Список використаних джерел 151

ДОДАТОК №1 179

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ 179

ДОДАТОК №2 181

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ 181

ДОДАТОК №3 183

ДОДАТОК №4 188

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АП – адаптаційний потенціал

АСТ – аспартатамінотрансфераза

ББдТ – базова бронходилатаційна терапія

АХЗ – анемія хронічного захворювання

ГІ – гематологічний індекс інтоксикації

ГКС - глюкокортикостероїди

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ЕІ – ендогенна інтоксикація

ЖЄЛ – життєва ємність легень

ЗАК – загальний аналіз крові

ЗЗЗС – загальна залізозв'язувальна здатность сироватки

ІА – індекс адаптації

ІАЗ – індекс активності запалення

ІГ – індекс Генслера

ІІЗ – інтегрований індекс запалення

ІІР – індекс імунореактивності

ІЛ – інтерлейкін

ІМТ – індекс маси тіла

ІРВН – індекс реактивної відповіді нейтрофілів

ІТ – індекс Тіффно

Л/ШОЕ – індекс співвідношення лейкоцитів до ШОЕ

Лі/Е – індекс співвідношення лімфоцитів до еозинофілів

Лі/М – індекс співвідношення лімфоцитів до моноцитів

ЛіГІ – лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс

ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації

ЛН – легенева недостатність

МОШ25,50,75 – максимальна об’ємна швидкість на 25 %, 50 %, 75 % ФЖЄЛ

Н/Лі – індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів

Н/М – індекс співвідношення нейтрофілів до моноцитів

Н/ШОЕ – індекс співвідношення нейтрофілів до ШОЕ

НН/ШОЕ – індекс співвідношення несегментоядерних нейтрофілів до ШОЕ

ОФВ1 – об’єм форсованого видиху за 1 секунду

ПІ – показник інтоксикації

ПОШ – пікова об’ємна швидкість

ПШВ – пікова швидкість видиху

САТ – систолічний артеріальний тиск

СЗ – сироваткове залізо

СОШ – середня об’ємна швидкість

$СОШ_{25-75}$ – середня об’ємна швидкість на 25 %, 50 %, 75 % ФЖЄЛ

СРП – С-реактивний протеїн

ТОХ – тест з оцінки ХОЗЛ

ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень

ФЗД – функція зовнішнього дихання

ФНП – фактор некрозу пухлин-α

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ЦД – цукровий діабет

ЧД – частота дихання

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

Hb – гемоглобін

Ht – гематокриту

HIF-1 – гіпоксіє-індуцибельний фактор-1

NFκB – ядерного фактора транскрипції

MCV – середній об’єм еритроцитів

sTfR – розчинних рецепторів трансферину

ВСТУП

Актуальність теми.

На сьогоднішній день, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є основною причиною хронічної захворюваності та смертності в усьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на сьогодні 210 млн. осіб хворіють на ХОЗЛ. Незважаючи на те що ХОЗЛ часто асоціюють з іншими хронічними захворюваннями, зокрема емфіземою і бронхітом, у значної частини пацієнтів розвиваються загострення, які часто потребують госпіталізації. Збільшення частоти тяжких загострень ХОЗЛ пов’язане із суттєвим погіршенням результатів виживаності. На ХОЗЛ страждає 8-10% дорослого населення країн із високим рівнем доходу і 15-20% курців. Всесвітня організація охорони здоров’я прогнозує, що якщо не вжити життєво важливих заходів для зменшення основних факторів ризику, здебільшого куріння тютюну і впливу забруднювачів довкілля, то до 2030 року ХОЗЛ стане третьою провідною причиною смерті у світі [110].

Міністерство охорони здоров'я України тільки наприкінці 2009 року виділило ХОЗЛ в окрему форму статистичної звітності, а дані офіційної статистики наводились стосовно хронічного бронхіту. За даними Української бази медико-статистичної інформації від цього захворювання страждають 4% населення, майже 2% смертей українців пов’язані з ХОЗЛ. Поширеність ХОЗЛ становить шосту частину поширеності усіх хвороб органів дихання в цілому.

Раніше ХОЗЛ пов’язували з поліцитемією на фоні хронічної гіпоксії, однак епідеміологічні дослідження останніх років демонструють, що у 17-24% хворих на ХОЗЛ є анемія, а лише у 6-10%-поліцитемія [4; 5; 116; 145; 219]. За сучасними уявами, системне запалення при ХОЗЛ сприяє розвитку анемії хронічного захворювання [4; 5; 47; 93].

Анемія у хворих на ХОЗЛ вважається незалежним прогностичним предиктором передчасної смерті та госпіталізації, негативно впливає на ефективність лікування, клінічний перебіг ХОЗЛ та прогноз [102; 111; 96]. Ця проблема вимагає розуміння етіології та патогенезу, застосування додаткових лабораторно-інструментальних методів діагностики та лікування.

Розвиток анемії впливає і на клінічні прояви ХОЗЛ, змінюючи їх і утруднюючи діагностику. У таких пацієнтів скарги на втому та задишку виходять на перший план, негативно впливаючи на якість життя, супроводжуючись меншим об'ємом форсованого видиху за 1 с та більшою частою загострень [93; 98; 116; 139].

Отже, актуальність та доцільність обраної теми дослідження визначають часте поєднання ХОЗЛ та анемії та негативний вплив анемії на клінічний перебіг ХОЗЛ і прогноз.

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

Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Метаболічні предиктори перебігу хвороб внутрішніх органів на фоні ожиріння та їх прогностичне значення» (0117U001081).

Тема дисертаційної роботи «Клініко-лабораторні особливості перебігу ХОЗЛ, поєднаного з анемією хронічного захворювання» затверджена Вченою радою стоматологічного факультету (протокол №2 від 28.10.2019р.) Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького.

В зв’язку з цим **мета дослідження**: покращити діагностично-лікувальну тактику при ХОЗЛ з анемією шляхом з’ясування клінічних та функціональних особливостей перебігу, вираженості системного запалення, ендогенної інтоксикації та адаптаційних процесів.

При виконанні досліджень поставлені наступні завдання:

1. Виявити частоту та характер анемії у хворих на ХОЗЛ.
2. Визначити особливості перебігу ХОЗЛ за умов АХЗ.
3. Вивчення активності синдромів запалення та ендогенної інтоксикації у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ.
4. Вивчення станів процесів адаптації у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ.
5. Удосконалити стратегію та тактику лікування пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та АХЗ.

Об’єкт дослідження – хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з анемією.

Предмет дослідження – динаміка показників системного запалення, гостро фазових показників. Оцінка рівня якості життя, клініко-інструментальних показників.

Методи дослідження: ступінь тяжкості і ефективність даного дослідження оцінюється за рівнем показників загально-клінічного аналізу крові (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), вміст лейкоцитів), біохімічного аналізу крові (рівень СРП, фібриногену). Спеціальні лабораторні методи діаґностики: визначення заліза сироватки крові, феритину, ЗЗЗС. Інструментальні методи діагностики: спірографія з визначенням показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) (життєва ємність легень (ЖЄЛ), обсяг форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), ОФВ1/ФЖЄЛ (форсована життєва ємність легень), максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 25-75 % ФЖЄЛ(МОШ25-75), пікова швидкість видиху (ПШВ), бронходилатаційний тест із сальбутамолом, вивчення якості життя пацієнтів.

Наукова новизна отриманих результатів.

В даній дисертаційній роботі на основі комплексного клінічно-лабораторного та інструментального дослідження встановлено негативний вплив АХЗ на перебіг ХОЗЛ. Зокрема, перебіг ХОЗЛ на фоні АХЗ характеризується вищою активацією системного запального процесу, ендогенної інтоксикації, порушення процесів адаптації та імунної реактивності. Доведено, що за умов АХЗ ХОЗЛ має несприятливий перебіг, який проявляється значним погіршенням показників ФЗД (за ЖЄЛ та ФЖЄЛ), істотно частішою була дихальна недостатність IV ступеня, нижчою сатурацією кисню, більш виражений кашель (за ТОХ) та порушення діяльності вдома і поза домом, а загальний холестерол та бета-ліпопротеїди були істотно нижчими.

- Показано, що зі збільшенням ступеня важкості АХЗ істотно зростали діастолічний артеріальний тиск та частота серцевих скорочень. - Встановлено, що у пацієнтів з важчим ступенем АХЗ був більш виражений запальний процес за ШОЕ з істотно нижчим вмістом моноцитів, нижчі значення загального холестеролу та довший протромбіновий час. - Вперше описано, що показники ФЗД були суттєво гіршими у пацієнтів з нормохромною АХЗ, ніж за умов гіперхромного характеру анемії. Гіпохромна анемія у пацієнтів з ХОЗЛ за параметрами ФЗД не відрізнялася від нормохромної, але була гіршою, ніж у пацієнтів з гіперхромною анемією за ПОШ,

$МОШ_{25-50}$, $СОШ_{25-75.}$ - Виявлено, що поєднаний перебіг ХОЗЛ з АХЗ супроводжувався більш вираженою активністю синдрому запалення та ендогенної інтоксикації, погіршуються процеси адаптації, що проявляється формуванням реакції стресу та незадовільним станом адаптації, які асоціюються з активацією запалення та погіршенням бронхіальної прохідності. - Уперше з'ясована залежність між зниженням ІА та зростанням ступеня важкості анемії. - З'ясовано, що поєднаний перебіг ХОЗЛ з АХЗ у пацієнтів з незадовільним та напруженим станами адаптації супроводжувався більш вираженими синдромами системного запаленням та ендогенної інтоксикації та важчою бронхіальною обструкцією. - Уперше показано, що схема лікування з вищими дозами ГКС призводила до істотно вищого вмісту гемоглобіну, колірного показника та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті, нижчого значення ШОЕ та індексу відношення нейтрофілів до ШОЕ, тобто до зменшення вираженості як анемічного так і запального синдромів.

Практичне значення одержаних результатів.

Практичне значення одержаних результатів полягає у тому, що доведена потреба пацієнтам з ХОЗЛ звертати увагу на лабораторні та клінічні прояви анемічного синдрому навіть легкого ступеня, визначати не тільки рівні гемоглобіну, а й сироваткового заліза та феритину, ЗЗЗС для ранньої діагностики АХЗ.

Показана доцільність визначення інтегральних гематологічних індексів для визначення активності запалення та ендогенної інтоксикації, які не вимагають збільшення обсягу обстеження, є доступними та більш інформативними, ніж звичайна гемограма. Збільшення цих індексів свідчить про активацію запалення та ендогенної інтоксикації та вимагає інтенсифікації протизапального лікування навіть за умов звичайних рівнів лейкоцитів периферійної крові.

Крім того, показана потреба додаткової діагностики типів та станів процесів адаптації, оскільки дистрес-реакції та незадовільний стан адаптації супроводжувалися гіршим перебігом ХОЗЛ, як за умов поєднання з АХЗ, так і без анемічного синдрому.

Запропонована модифікація стандартного лікування призводить до корекції анемії хронічного захворювання, що дає змогу більш результативно впливати на

перебіг ХОЗЛ, скоротити період загострення та тривалість перебування пацієнта на стаціонарному лікуванні.

Впровадження в практику результатів дослідження.

Результати даної дисертаційної роботи впроваджені у практичну роботу терапевтичних відділень відокремленого підрозділу «Лікарня Князя Лева» Комунального некомерційного підприємства Львівського територіального медичного об'єднання «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги», КП «МО Луцької міської територіальної громади», КП Волинської обласної клінічної лікарні Волинської обласної ради».

Теоретичні положення використовуються в навчальному процесі на кафедрах внутрішньої медицини № 2, пропедевтики внутрішньої медицини № 1, терапії № 1 та медичної діагностики, гематології та трансфузіології факультету післядипломної освіти, кафедрі фтизіатрії та пульмонології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача. Авторка провела патентно-інформаційний пошук і аналіз сучасної наукової літератури з досліджуваної проблеми, відбір, клінічне обстеження та проспективне спостереження за 150 хворими, відбір та обстеження осіб контрольної групи. Дисертантка власноруч провела анкетування всіх пацієнтів та діагностику адаптаційних процесів, брала безпосередню участь у проведенні комп’ютерної спірометрії, особисто створила електронну базу даних, провела статистичний аналіз результатів дослідження. Авторка самостійно написала всі розділи дисертації, висновки і практичні рекомендації, забезпечила їх впровадження в практику, підготувала всі наукові публікації, рукопис дисертації. Запозичень ідей та розробок співавторів у публікаціях не було, конфлікти інтересів відсутні.

Опублікування результатів дисертації.

За матеріалами дисертації опубліковано 13 друкованих праць, з них 5 статей у фахових виданнях України, 1 стаття у закордонному періодичному виданні, 7 тез у матеріалах конференцій та 1 підрозділ у колективній монографії.

Апробація результатів дисертації

1. Радченко О.М., Федик О.В. Запалення, гіпоксія, анемія в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень: огляд літератури та власні дослідження. Український пульмонологічний журнал. 2021; №2. С.58-62.

2. Радченко О.М., Пилипів Л.І., Федик О.В. Показник відношення нейтрофілів до лімфоцитів крові при хронічному обструктивному захворюванні легень: клінічне значення. Український пульмонологічний журнал 2020;2(108):41-44.

3. Радченко О.М., Федик О.В., Гута Р.Р. Гематологічні параметри у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією. Вісник української медичної стоматологічної академії. 2019;3(67):71-74.

4. Радченко О.М., Федик О.В. Активність запалення у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та анемією. Буковинський медичний вісник Т.25№1(97)2021:82-88.

5. Radchenko O.M., Fedyk O.V., Filipiuk A.L., Zenin V.V. Anemia of chronic disease (ACD) in the heart and respiratory failure: a comparative analysis. Polish Journal of Applied Sciences.2020; [Sl].5(2):26-29.doi:https://doi.org/10. 34668/ PJAS.2019.5.2.05.

6. Радченко О.М., Федик О.В. Хронічне обструктивне захворювання легень та анемія (огляд літератури та власні дослідження). Практикуючий лікар. 2019;8(4):5-8.

Матеріали дисертаційної роботи були представлені на науково-практичній конференції з міжнародною участю “Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку”, присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої (м. Харків, 2019); науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Пульмонологія та коморбідність» (2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб» присвяченої 100-річчю від народження академіка Л.Т.Малої. (2019); науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (2020);

науково-практичній конференції з міжнародною участю «Алергійні захворювання в клінічній практиці» (Харків, 2020); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» (2021).

Апробацію дисертації проведено на засіданні кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 5).

Обсяг та структура роботи. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація викладена на 193 сторінках, основний текст займає 131 сторінок, ілюстрований 69 таблицями та 8 рисунками. Список використаних джерел налічує 245 посилань, з них 41 кирилицею та 204 латиницею.

РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ З АНЕМІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є одним із найважчих захворювань XXI ст., яке характеризується високою смертністю, низькою якістю і тривалістю життя та становить значну медичну, економічну і соціальну проблему [7; 110]. Це поширена патологія органів дихання, яка характеризується стійким прогресуючим обмеженням прохідності дихальних шляхів та асоціюється з підвищеною запальною відповіддю органів дихання на дію шкідливих часток та газів [110].

Згідно останніх даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на сьогодні 210 млн. осіб хворіють на ХОЗЛ. За даними епідеміологічних досліджень, близько чверті всіх людей віком понад 40 років можуть мати ознаки бронхіальної обструкції. Опитування, проведене у Великій Британії, показало, що ознаки ХОЗЛ виявляються у 13,3 % населення віком старше 35 років. Нажаль, у 80 % із цих пацієнтів діагноз хвороби легень відсутній [110]. За даними аналогічного опитування у США, діагноз ХОЗЛ відсутній у 63,3 % пацієнтів з підтвердженим обструктивним зниженням функції легень. Клінічно виражене ХОЗЛ діагностовано у 4–6 % дорослого населення Європи: Велика Британія – 3,0 млн, Німеччина – 2,7 млн, Італія – 2,6 млн, Франція – 2,6 млн, Іспанія – 1,8 млн. Смертність від ХОЗЛ зростає швидше, ніж від інших серцево-судинних хвороб, та посідає друге місце після раку легень в структурі смертності від хвороб органів дихання, а компенсаційні виплати соціального забезпечення за непрацездатністю хворих внаслідок ХОЗЛ стоять на другому місці після ішемічної хвороби серця. У 1990 році ХОЗЛ займала 6 місце серед причин смерті у світі, у 2002 році ХОЗЛ була п'ятою за значимістю причиною смерті у світі, а у 2030 році, за прогнозами, ХОЗЛ вийде на третє місце серед причин смерті і обумовить близько 4,5 мільйона смертей, якщо терміново не буде вжито заходів щодо зниження впливу основних факторів ризику, особливо використання тютюну [110].

В Україні статистика розповсюдженості ХОЗЛ ведеться з 2009 року, коли захворювання було виділене в окрему статистичну звітність. Частота ХОЗЛ,

підтвердженого за допомогою спірометрії, становить 31,9 випадків, а вперше діагностованого - 28,8 випадків на 1000 осіб. За даними МОЗ України, щонайменше 4 % населення мають ХОЗЛ та близько 2 % смертей у нашій країні зумовлено цією патологією [40].

Найчастіше на ХОЗЛ страждають люди віком старші за 40 років. Однак контингент пацієнтів молодшає через зростання популярності електронних сигарет та кальяну серед молоді. Основними факторами ризику ХОЗЛ є забруднення повітря, промисловий пил та хімікати (випари, гази, шкідливі викиди), але у 90 % випадків ХОЗЛ спричиняє куріння [41; 181; 240; 246].

До недавнього часу ХОЗЛ було більше поширеним серед чоловіків. Проте, зі збільшенням кількості курців тютюну серед жінок у країнах з високим рівнем доходів, а також із зростаням забруднення повітря (індустріалізація та використання біопалива для приготування їжі та опалення у країнах з низьким рівнем доходів), нині хвороба вражає чоловіків і жінок майже однаково [82; 110; 189].

У розвитку ХОЗЛ беруть участь три основні механізми: розвиток хронічного системного запалення, ремоделювання дихальних шляхів та окисний стрес через дисбаланс оксидантно-антиоксидантної системи [46; 99; 144].

У хворих на ХОЗЛ окисний стрес виникає через вдихання тютюнового диму або інших хімічних подразників, чи внаслідок надмірної запальної реакції [181; 240]. Такі окисники можуть спричиняти пряме пошкодження легень через окиснення клітинних компонентів та молекул, що може призвести до активації ядерного фактора транскрипції NFκB, що запускає гіперпродукцію прозапальних медіаторів, що, своєю чергою, зумовлює розвиток системного запалення [44; 47; 48; 69; 76; 132; 133]. В основному запалення локалізоване у дрібних дихальних шляхах, діаметром менше 2 мм, але процес може поширюватись і на великі бронхи, судини та паренхіму легень [129; 131; 132; 153; 223; 226; 228]. Важливими патогенетичними факторами розвитку ХОЗЛ є обмеження дихального повітряного потоку, спричинене поєднанням ураження бронхів (обструктивний бронхіт) і руйнування паренхіми (емфізема легень), співвідношення яких змінюється індивідуально. Відбувається розвиток ремоделювання та звуження бронхів, руйнування альвеолярних перетинок,

зменшення еластичності легень, що призводить до послаблення утримання дихальних шляхів відкритими під час видиху [131; 132; 153; 223; 226; 228]. Виникають також дисфункція легеневих судин, їх ремоделювання та легенева гіпертензія, які передують альвеолярній деструкції у стадіїї розвиненого ХОЗЛ [129; 131; 132; 153; 223; 226; 228]. Внаслідок опосередкованого гіпоксією та запаленням ремоделювання судин легенів у пацієнтів із ХОЗЛ спостерігаються структурні зміни інтимного шару малих легеневих артерій, потовщення стінок судин, проліферація гладеньких м'язів судин та бронхів з інфільтрацією запальними клітинами [47; 59; 69; 94; 100], які замикають хибне коло патогенезу ХОЗЛ.

Незважаючи на встановлені патогенетичні шляхи розвитку ХОЗЛ, ефективність лікування хвороби є невисокою і не задовольняє практичних лікарів, науковців та пацієнтів. Причинами цього вважають поліфенотипність хвороби та вплив низки супутніх хвороб, до яких відносяться ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, та анемічний синдром, тощо [9; 23; 25; 29; 36, 37, 157; 210]. Часто системні прояви ХОЗЛ недооцінюють, що призводить до невдач в контролюванні перебігу захворювання [73; 74; 226; 85; 120]. В якості системних проявів ХОЗЛ розглядають низку патологічних станів: порушення метаболізму (ожиріння чи кахексія), м'язово-скелетні порушення (остеопороз, дисфункція скелетних м'язів), депресія, зміни функцій ендокринної системи (цукровий діабет, гіпотиреоз, порушення глюкокортикоїдного балансу), підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань, анемічний синдром [53; 226].

Анемія у хворих на ХОЗЛ вважається незалежним прогностичним предиктором передчасної смертності та госпіталізації [46; 58; 66; 67; 117; 148; 177; 185; 229; 239]. Вона негативно впливає на ефективність лікування, клінічний перебіг ХОЗЛ та прогноз [58; 66; 74; 117]. Petersen A.P. і співав. (2016) вказують на високий ризик летального наслідку при загостренні ХОЗЛ за умов наявності супутньої анемії [145; 148; 185; 219]. Багато клініцистів та науковців виявили рівень смертності у 2 рази вищий у хворих на ХОЗЛ з анемічним синдромом [74; 84; 117; 239]. У дослідженні ANTADIR (2005) встановлено, що зниження рівня гематокриту (Ht) у пацієнтів з ХОЗЛ було пов'язане з частішою госпіталізацією, а його збільшення визнано

незалежним чинником здовження тривалості життя хворих на ХОЗЛ (3-х річна виживаність була 24 % з Ht < 35 %, і 70 % з Ht > 55 %). Особливо значним вплив анемії був серед пацієнтів старшого віку [75].

Літературні дані щодо епідеміології, діагностики та лікування анемії у хворих на ХОЗЛ нечисленні і суперечливі [102; 173], а поширеність анемії при ХОЗЛ до цього часу остаточно невідома. За різними даними, вона становить від 6,6 % до 50,0 % [66; 81; 83; 179; 48; 52]. У центральному регіоні Росії поширеність анемії при ХОЗЛ досягала 26,5 % та частіше реєструвалась серед жінок (33,7 %), ніж серед чоловіків (20,7 %), причому у жінок анемія розвивалася у більш молодому віці [35]. В українському дослідженні залізодефіцитна анемія зустрічалась у 6,4 % пацієнтів з ХОЗЛ, а анемія хронічного захворювання (АХЗ) – у 16,3 % [4; 5], що разом відповідає даним літератури.

На поширеність анемії при ХОЗЛ можуть впливати різні фактори, що потребує подальших досліджень. Механізми розвитку анемії у хворих на ХОЗЛ також остаточно не встановлені. В одних випадках вона може бути обумовлена наявністю певних супутніх патологічних станів (дефіцит заліза, вітаміну B_{12} або фолієвої кислоти, злоякісні пухлини, гемобластози тощо, і трактуватися як істинна коморбідність. За умов виключення названих станів можна думати про патогенетичний зв'язок анемії з наявністю ХОЗЛ [66; 74; 120; 157], що, проте, потребує доведення.

Оптимальний поріг вмісту гемоглобіну (Hb) для пацієнтів з ХОЗЛ досі обговорюється. Зазвичай рівень Hb > 100 г/л вважається «безпечною зоною», однак це не може бути однозначним для хворих на ХОЗЛ, які постійно перебувають у гіпоксичному стані [54; 93; 134]. Описано, що зменшення рівня Hb < 120 г/л було пов'язане з підвищеним ризиком смерті в інтубованих пацієнтів з ХОЗЛ [148; 149; 185]. У пацієнтів із важким загостреннями ХОЗЛ, які померли впродовж 30 днів, середній рівень Hb становив 123 г/л, тому клініцисти вважають, що безпечний рівень Hb для хворих на ХОЗЛ повинен бути вищим, ніж його стандартні показники [208]. Відповідно до даних ВООЗ (2011), анемію визначали при концентрації гемоглобіну (Hb) нижче за референтний діапазон норми (з огляду на вік, стать та наявність

вагітності): Hb < 130 г/л у чоловіків, 120 г/л у жінок та 110 г/л у вагітних жінок [8]. Іншими критеріями встановлення діагнозу анемії були анізоцитоз, мікроцитоз, гіпохромія еритроцитів, феритин < 12 мкг/л (< 15 мкг/л для вагітних), залізо сироватки крові < 11,6 мкмоль/л, середній об'єм еритроцитів (MCV) < 80 [8]. Незважаючи на те, що вміст феритину в сироватці крові не завжди дозволяє адекватно оцінити ситуацію, цей показник є найдоступнішим для визначення та високоінформативним тестом діагностики дефіциту заліза. Своєю чергою, визначення розчинних рецепторів трансферину (sTfR) – трансмембранного білка, який транспортує залізо до клітин, є критерієм його ефективної потреби. Концентрація розчинних рецепторів трансферину зростає при дефіциті заліза у тканинах, тому встановлення цього показника є інформативним у проведенні диференційної діагностики залізодефіцитної анемії (ЗДА) від анемії, асоційованої з хронічними захворюваннями. У хворих на ЗДА кількість рецепторів трансферину була збільшена, тоді як за умов анемії, пов'язаної із хронічною патологією, – нормальна [8].

За даними літератури, хронічне персистивне запалення є провідною патогенетичною ланкою виникнення анемії хронічного захворювання у пацієнтів з ХОЗЛ [59; 69]. Науковці та клініцисти припускають, що анемічний синдром у хворих на ХОЗЛ є переважно анемією хронічного захворювання з множинними причинами та механізмами розвитку, до яких включені порушення обміну заліза, пригнічення продукції еритропоетину, ендотоксикоз, сповільнення проліферації еритроїдних клітин-попередників, зниження тривалості життя еритроцитів [93; 116; 142; 194; 203]. Реакція на еритропоетин у пацієнтів з ХОЗЛ виявилась пригніченою, що ще більше сприяє розвитку анемії [135].

Вважають, що АХЗ частіше виникає у пацієнтів старшого віку. За даними літератури, серед пацієнтів літнього та старечого віку анемію виявили у 55,1 % пацієнтів з ХОЗЛ [46; 136]. Важливою передумовою виникнення анемії у пацієнтів з ХОЗЛ старших вікових груп були порушення тиреоїдного та глюкокортикоїдного балансу, що проявлялася ознаками транзиторного гіпотиреоїдизму [157; 178; 200].

Ще одним з механізмів розвитку анемії при ХОЗЛ вважають гормональний дисбаланс. Зокрема, Sarkar M. та ін. (2015) виявили, що старші чоловіки зі зниженим рівнем тестостерону мали підвищений ризик розвитку анемії [194].

Для розвитку анемічного синдрому має значення і тривале застосування пацієнтом медикаментів, зокрема, лікування теофіліном, знижує рівень гемоглобіну. Пригнічувальний вплив теофіліну на еритропоез можливий через посилений апоптоз еритроїдних клітин-попередників, при цьому рівень еритропоетину не змінювався [220]. Окрім названих причин, внесок у розвиток АХЗ у хворих на ХОЗЛ можуть мати інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту і блокатори рецепторів до ангіотензину II, які призначаються з приводу супутніх хвороб (артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, цукровий діабет, нефропатії та ін.) та впливають на анемічний синдром [66; 135; 179].

Важливу роль у підтримці АХЗ у пацієнтів з ХОЗЛ відіграє окисний стрес, який викликає активацію прозапального транскрипційного ядерного фактору каппа-В (proinflammatory transcription nuclear factor NF-κB), порушення антипротеазного захисту, зміни ДНК, клітинну неспроможність, продукцію автоантитіл та резистентність до кортикостероїдів через інактивацію гістон-деацетилази-2 (histone deacetylase 2) [59; 100; 111; 115; 142].

Активовані клітини та надмір біологічних прозапальних речовин викликають обструкцію дихальних шляхів та системну гіпоксію – ще одну провідну ланку патогенезу ХОЗЛ. Безпосередніми причинами гіпоксії стають спазм гладеньких м’язів, гіперсекреція слизу та набряк слизової [55; 56; 113; 169]. В умовах гіпоксії для збереження енергії змінюються основні сигнальні шляхи через інсулін, амінокислоти, аденозинтрифосфат (АТФ/АДФ), фосфориляцію протеїнкінази та гіпоксіє-індуцибельного фактору HIF-1 (hypoxia-inducible factor), який сам регулює експресію генів лептину, вісфатину, апеліну, TNFα, ІЛ-1-6, VEGF, MMP2, MMP9, ангіопоетиноподібного білку-4, інгібіторного фактору міграції макрофагів та експресії PAI-1, адипонектину та PPARγ. Гіпоксія дестабілізує білки, змінюючи фосфорилювання трансляційного контрольного білка mTOR та його ефекторів [62],

викликає гіперсекрецію ІЛ-8, утворення кристалів Шарко-Лейдена у харкотинні та пригнічує викликаний кортикостероїдами апоптоз еозинофілів [177].

На думку науковців, гіпоксіє-індуцибельний фактор-1 (HIF-1), виділений вперше Wang G.L. та Semenza G.L. лише у 1995 р., відіграє провідну роль у патогенезі багатьох хвороб, зокрема, злоякісних пухлин, хвороби Альцгеймера, ангіогенезі, старінні, імунітеті проти лейшманій, хворобах нирок тощо. Не менш важлива роль HIF-1 як транскрипційного регулятора клітинної відповіді на гіпоксію, оксиданти та запалення у патогенезі ХОЗЛ та АХЗ. Нещодавні дослідження показали, що HIF-1 у легеневій тканині пацієнтів з ХОЗЛ є надекспресованим, що може стимулювати фактор рецептора активації тромбоцитів (platelet-activating factor receptor, PAFR) на поверхні ендотелію, який зазвичай утилізується PAFR-залежними бактеріями (а це респіраторна група - Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae та загрозлива Pseudomonas aeruginosa) [201] тобто. Гіпоксія через гіпоксіє-індуцибельний фактор-1 підтримує бактеріальне нейтрофільне запалення з надлишком респіраторних бактеріальних патогенів. Гіпоксія також виявилась пов’язана з еозинофільним алергічним фенотипом запалення: в експерименті показано, що під впливом системної гіпоксії стійке збільшення дегрануляції тучних клітин in vivo відбувається швидко [207] і не пригнічувалось протизапальними медіаторами на відміну від нормоксемії [113].

Особливу увагу привертає роль HIF-1 у патогенезі сучасного ураження COVID-19, частота якого серед пацієнтів з ХОЗЛ є вищою [44; 211]. Науковці вважають, що стабілізація молекули HIF-1 покращує наслідки лікування інфекції COVID-19 через зменшення рівнів феритину, ангіотензин-перетворювального ензиму-2 (ACE-2) та зменшення гіпоксії [201].

Активація системного запалення за умов ХОЗЛ починає впливати на метаболізм заліза через звичайні прозапальні (інтерлейкіни, інтерферони, тумор-некротичний фактор-α) та специфічні для метаболізму заліза (гепсидин, феритин) маркери. Так, надміри IL-1β-1α та TNF-α пригнічують продукцію еритропоетину, що зумовлює зменшення числа еритроїдних попередників у кістковому мозку [100].

Інтерферон-γ підвищує експресію транспортного двовалентного металотранспортного білку (divalent metal transporter, DMT-1), внаслідок чого зростає поглинання заліза макрофагами та знижується експресія феропортину, що призводить до затримки заліза у макрофагах і недоступності його для еритропоезу [100].

З іншого боку, сама гіпоксія також провокує АХЗ або посилює її [129]. Оскільки HIF-1 відіграє провідну роль також і в регуляції генів, що відповідають за депонування та метаболізм заліза, за трансферин і рецептор до трансферину-1 (Tfr1), а також за церулоплазмін, то зростання HIF-1 в умовах гіпоксії призводить до активнішого транспорту заліза до тканин, підвищення кишкової абсорбції заліза та пригнічувального впливу на гепсидин. Нещодавно було показано, що залежна від HIF-1 регуляція гепсидину залежить від еритропоезу, точніше – від секреції еритроферону кістковим мозком [129]. Стабілізація молекули HIF-1 новими речовинами - інгібіторами пролін-гідролази (prolyl-hydroxylase inhibitors GSK1278863-Daprodustat та JTZ-951-Enarodustat), які зараз вивчаються у 3 фазі клінічних випробовувань, відкрила нові перспективи для лікування АХЗ, оскільки при цьому спостерігалось збільшення продукції ендогенного еритропоетину [55; 129;]. Своєю чергою, анемія сама впливає на запалення та гіпоксію та замикає патогенетичне хибне коло.

Запалення, особливо через прозапальний цитокін IL-6, є причиною посиленого вироблення гепсидину [61], що може впливати на механізм компенсації кровотворення [78]. На відміну від фізіологічної адаптації до гіпоксії, яка повинна збільшити абсорбцію та утилізацію заліза з подальшим компенсаторним підвищенням Hb [44; 79], у 40–50 % хворих на ХОЗЛ розвивається дефіцит заліза із анемією, яка є прогностичним фактором ризику гіршого результату у 5–30 % випадків [70; 72].

Гострофазовий залізозалежний пептид гепсидин, що синтезується печінкою у відповідь на прозапальну стимуляцію, блокує як всмоктування заліза в кишечнику, так і звільнення його з депо гепатоцитів і макрофагів [100; 111; 197]. Правильна адаптація до гіпоксії призводить до пригнічення активності гепсидину, основна дія якого полягає у зменшенні відтоку внутрішньоклітинного заліза (Fe^{2+}), що

опосередковується ферропортином (Fpn). Отже, якщо Fpn менше пригнічується, залізо може зв’язуватись із транспортером - трансферином (Tf) у формі заліза (Fe3 +), а потім досягати кісткового мозку та включатись до кровотворення. З іншого боку, запалення викликає збільшення гепсидину, що блокує таку фізіологічну адаптацію до гіпоксії. Крім того, продукція печінкою гепсидину сприяє зменшенню вмісту заліза в еритробластах, сприяючи гіпохромії та мікроцитозу еритроцитів. За даними літератури, зменшення середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH) і середньої його концентрації (MCHC) асоціювалось з підвищенням числа нейтрофілів периферийної крові, а ступінь важкості анемії зростав по мірі прогресування ХОЗЛ, що було зумовлено порушенням метаболізму Fe та пригніченням еритропоезу на пізніх стадіях ХОЗЛ [6].

І запалення, і гіпоксія збільшують вироблення кераміду, опосередкованого серин-пальмітоїлтрансферазою (SPT) в ендоплазматичному ретикулумі, а також гідролізом сфінгомієліну (SM), опосередкованим нейтральною сфінгомієліназою (nSMase) [170; 109; 143; 192]. Накопичення кераміду (Cer) сприяє також експресії гепсидину з подальшим збільшенням внутрішньоклітинного вмісту заліза, що, своєю чергою, запускає продукцію Cer через активацію гідролізу SM у хибному колі [56; 143; 247]. Крім того, керамідаза (CDase) перетворює Cer у сфінгозин (Sph), який фосфорилюється сфінгозин-кіназою 1 (SK1) і утворюється сфінгозин-1-фосфат (S1P), який діє як киснево-незалежний регулятор. Зв'язок між вмістом заліза/гепсидину та метаболізмом S1P за умов запалення ще більше посилюється, оскільки запальна гіпоксія модулює синтез Cer і S1P, які є важливими медіаторами запалення [60; 77; 109; 170; 188; 192; 211; 214; 215]. Накопичення Cer активує запалення [109; 170; 188; 192] та експресію гепсидину [211; 214; 215], тоді як S1P діє як киснево-незалежний регулятор гіпоксіє-індуцибельного фактору-1 [247].

Комбіновані форми ЗДА та АХЗ можуть виникати у пацієнтів із затримкою заліза, зумовленою запаленням та хронічними шлунково-кишковими або урогенітальними втратами крові [214] та становлять значний клінічний інтерес. Кілька клінічних маркерів використовуються для розмежування ЗДА та АХЗ, включаючи розчинний рецептор трансферину (sTfR) [215]. Але оскільки на нього

також впливає активність запалення, було введено співвідношення sTfR/log феритину [215], хоча його клінічна доцільність не була доведеною [72]. Оскільки залізо є важливим компонентом Hb, реакція на гіпоксію також збільшує потребу в залізі [153, 169, 170, 192].

Анемічний синдром у пацієнтів з ХОЗЛ може бути вкрай різноманітним. За одними даними, анемія у хворих на ХОЗЛ була переважно легкого чи середнього ступенів важкості, нормоцитарною, нормохромною, хоча спостерігались і мікроцитарна гіпохромна зі зниженням вмісту заліза, нормальним чи підвищеним рівнем трансферину, нормальним чи підвищеним рівнем феритину [74, 82,]. За іншими даними, у 85,1 % хворих на ХОЗЛ спостерігався залізодефіцитний характер анемії, а лише у 14,9 % - нормоцитарний нормохромний. Важливо, що це залежало від статі. Так, у жінок частіше зустрічалася залізодефіцитна анемія (61,9 %), тоді як у чоловіків - нормохромна анемія (54,5 %) [35].

Описаний також макроцитарний характер АХЗ, однак точний механізм залишається ще остаточно незрозумілим [105]. Tsantes A.E. et Tassiopoulos S.T. (2003), виявили збільшення середнього об’єму еритроцитів (MCV - Mean Corpuscular Volume) у 43,75 % пацієнтів з ХОЗЛ [221], Garcia-Pachon E., Padilla-Navas I. (2007) – у 29 % [105]. За даними літератури, не було встановлено зв'язку між рівнем сироваткового еритропоетину і макроцитозом, еритроцитозом і вираженістю гіпоксемії [221].

За умов ХОЗЛ заслуговує уваги збільшення кількості еритроцитів, які містять фетальний гемоглобін, і це корелює з макроцитозом [220]. Виявлено, що у пацієнтів з ХОЗЛ, які не курили, середній об’єм еритроцита (MCV) корелював з об'ємом форсованого видоху за першу секунду ($ОФВ_1$) та ступенем задишки [105]. Ймовірно, розбіжність у розмірах еритроцитів серед пацієнтів з ХОЗЛ зумовлена змінами властивостей мембран еритроцитів [1; 2; 3; 6].

Описано, що ХОЗЛ супроводжується певними змінами морфології еритроцитів, що стосується перебудови цитоскелету, ультраструктурних змін, зниження стійкості до оксидативного стресу [1; 2; 3; 6; 9]. Вираженість змін морфофункціонального стану еритроцитів залежала від вираженості порушень вентиляційної функції легень

[105]. Збільшення розміру еритроцитів, і тенденція до розвитку анізоцитозу вважаються маркерами несприятливого перебігу ХОЗЛ [221].

Gangopadhyay S., досліджуючи білково-ліпідний склад еритроцитарних мембран у хворих на ХОЗЛ, показав, що у мембранах збільшувалася кількість фосфоліпідів і холестеролу, а кількість протеїнів зменшувалася [103]. Перевага насичених жирних кислот в мембрані погіршує рухомість еритроцитів і викликає їх функціональні зміни. Крім того, в еритроцитах зменшується експресія метгемоглобінредуктази (CYB5R3), що збільшує ризик розвитку метгемоглобінемії [43, 47, 51, 82]. Гіпоксія спричиняє зміну структури і функцій еритроцитів [76; 142; 153]. Відбувається активація гліколізу і накопичення 2,3-дифосфогліцерата [Prevalence of respiratory-2014; 142].

Анемія зумовлює низку специфічних патогенетичних та клінічних синдромів, які погіршують перебіг та прогноз ХОЗЛ. У хворих на ХОЗЛ вона була незалежним прогностичним предиктором передчасної смертності та госпіталізації [185; 239; 164], негативно впливала на ефективність лікування, клінічний перебіг ХОЗЛ та його прогноз [74; 185; 164; 66; 237; 111; 242].

Наявність АХЗ впливає і на клінічні прояви ХОЗЛ, змінюючи їх, що може утруднювати діагностику. Перш за все, інтенсивність та частота скарг на втому та задишку збільшуються за наявності анемії у хворих на ХОЗЛ, що негативно впливає на якість життя пацієнтів [46; 54; 79; 96; 194; 235; 238]. Barba R. та співавт. (2012) у ретроспективному дослідженні виявили на 25 % вищу частоту госпіталізацій серед хворих на ХОЗЛ з анемією [58]. Анемія також істотно погіршувала психічне здоров’я, у більшій мірі у жінок, тоді як фізичні характеристики життя погіршувались однаково. Крім того, поєднання ХОЗЛ з АХЗ супруводжувалось гіршим самопочуттям, швидшою втомлюваностю і потребою частішої госпіталізації [35]. Cote C. з співавт. (2007), використовуючи стандартизовані шкали оцінки ступеня задишки (Medical Research Council-MRC), виявили, що у пацієнтів з ХОЗЛ за наявності анемії були більш виражена задишка і нижча толерантність до фізичного навантаження за тестом 6-ти хвилинної ходьби [84]. Крім того, такі пацієнти мали

менший об'єм форсованого видиху за 1 с ($ОФВ_1$), ніж хворі без анемії чи з еритроцитозом, і у них було зафіксовано більшу частоту загострень [5].

Згідно з рекомендаціями GOLD-2019, 2020, 2021, комплексна оцінка вираженості ХОЗЛ заснована на діагностиці основних симптомів, дихальної функції, ризику загострень та супутніх хвороб. Однак, такі характеристики ХОЗЛ, як посилення респіраторних симптомів, зниження маси тіла, зниження толерантності до фізичного навантаження, частота епізодів загострень, зниження якості життя, частота госпіталізацій та визначення ризику смертності не можуть повною мірою відобразити різноманітність хвороби та її важкість [43; 110]. Тому вченими були запропоновані нові стратегії ведення пацієнтів з ХОЗЛ з визначенням певних біологічних маркерів активності хвороби, зокрема високочутливий С-реактивний білок (СРБ) та прокальцитонін (PCT) [42; 109; 115; 165; 191; 208; 235].

J.R.Hurst та співавт. (2005), вивчаючи рівні 36 біомаркерів (СРБ, IL-6, TNF-a, тощо) у пацієнтів з ХОЗЛ, показали, що збільшений рівень СРБ без наявності клінічних ознак не був достатньо чутливим та специфічним біомаркером загострення [119; 227, 228, 230]. У той же час, СРБ виявився найінформативнішим із усіх 36 досліджуваних біомаркерів, а комбінація підвищеного вмісту СРБ із будь-яким основним клінічним симптомом загострення ХОЗЛ суттєво підвищувала його діагностичну цінність [119; 139; 140].

Високочутливий СРБ являється також маркером порушеного енергетичного обміну, зменшення функціональних можливостей респіраторної системи та максимального вираження симптомів ХОЗЛ [139]. У літературі є дані про підвищення рівнів IL-6 [61; 78; 122; 244; 227, 228, 230], сироваткового амілоїду А (SAA) [193] під час бактеріального загострення ХОЗЛ, тоді як рівні глюкози, інсуліну, лептину, натрійуретичного пептиду типу В (BNP) [227, 228], прокальцитоніну (PCT) [227, 228, 230], проадреномедуліну (ProADM), пептид-попередника ендотеліну-I (ProET-1) [227] та розчинних рецепторів трансферину (TNF) (R55, R7516) відрізнялись залежно від гнійності мокротиння [13]. За іншими даними, був встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнями СРБ та зниженням $ОФВ_1$ [122; 131; 139; 244; 142],

однак є повідомлення, що це заперечують [51; 108; 122; 168], що свідчить про потребу подальших досліджень у цьому напрямку.

У багатьох дослідженнях було показано підвищення рівня PCT у 3 рази за умов загострення ХОЗЛ під час пневмонії, але достовірного зв'язку між наявністю гнійного мокротиння, бактеріальної чи вірусної інфекції та ступенем важкості ХОЗЛ і концентрацією PCT виявлено не було [42; 59; 100; 78; 122; 188]. Результати рандомізованого дослідження довело доцільність визначення PCT для визначення показань до антибактеріальної терапії та її тривалості у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ [120; 121]. Для визначення тривалості антибактеріальної терапії показане визначення прокальцитоніну на 3-тю, 5-ту та 7-му добу від її початку [140; 121; 161], однак для діяльності практичного лікаря в сучасних умовах це поки нереально. Рекомендовані норми прокальцитоніну < 0,5 нг/мл чи зниження > 80 % від пікової концентрації.

У науковій літературі останніх років зростає інтерес до вивчення прогностичного значення інтегральних гематологічних індексів, особливо - індексу відношення нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Л) (neutrophils to limphocyte ratio) при злоякісних пухлинах, запаленнях, кардіоревматологічних хворобах та інших патологіях (отосклероз, раптова втрата слуху, ішемічний інсульт, розлади психіки, тромбоемболія легеневої артерії) [85; 114; 118; 155; 171]. Індекс Н/Л відображає активність двох протилежних патогенетичних механізмів – системного неспецифічного запалення та стресової специфічної відповіді імунної системи [85; 155; 171]. Відомо, що за умов ХОЗЛ втягуються до патологічного процесу обидві ланки, причому перевага тої чи іншої зумовлює фенотип ХОЗЛ.

Специфічна роль нейтрофілів при ХОЗЛ полягає у тому, що активовані клітини вивільняють нейтрофільну еластазу, катепсин G, протеїназу-3, матричні металопротеїнази-8 та -9, мієлопероксидазу, нейтрофільний ліпокалін. Зокрема, еластаза руйнує нерозчинний еластин, мієлопероксидаза забезпечує бактерицидну дію, тому обидві вони руйнують тканину легень [85; 114]. Описана також прогностична роль Н/Л у стаціонарних пацієнтів з негоспітальними пневмоніями, в яких високий Н/Л асоціювався з смертністю впродовж 90 днів [18; 20; 21; 23; 28; 32].

У своєму мета-аналізі Paliogiannis P. з співавт. (2017) навели аналіз 21 повідомлення (з них 13 ретроспективних) про ефективність використання Н/Л при ХОЗЛ як предиктора загострення, як доказ бактеріального походження загострення, як критерію потреби у госпіталізації та регоспіталізації, як фактора ризику смерті, у тому числі, за умов коморбідних станів чи застосуванні кортикостероїдів, однак цифри розмежування різняться [114], що потребує подальших досліджень.

За даними літератури, індекс Н/Л за умов загострення ХОЗЛ виявився істотно більшим, ніж у здорових осіб, причому, його значення не залежало від віку, статі та маси тіла пацієнтів, хоча прослідковувалася тенденція до вищих значень у жінок та у більш молодому віці [14; 18; 32]. Крім того, відношення Н/Л може слугувати критерієм ефективності лікування, оскільки після стандартного стаціонарного лікування ХОЗЛ він зменшився на 84 %. За результатами Günay E. та співавт. індекс Н/Л залежав від характеру адаптаційних процесів, він був істотно вищим за умов несприятливих реакцій дистресу, ніж еустресу і це також не залежало від маси тіла пацієнтів [114].

Однак наявність супутньої АХЗ істотно впливала на значення Н/Л [18]. Залежно від важкості анемії спостерігалась чітка тенденція до зростання Н/Л. Крім того, за умов наявності АХЗ індекс Н/Л завжди був більшим, ніж у пацієнтів без анемії [18]. Описані зв’язки індексу Н/Л з розвитком АХЗ при ХОЗЛ свідченням чого є позитивні кореляції Н/Л з шириною розподілу еритроцитів (red cell distribution width, RDW) та середнім об’ємом тромбоцита у пацієнтів з ХОЗЛ через руйнування мембрани еритроцитів та зменшення тривалості їх життя через системне запалення [114].

В літературі також згадуються позитивні кореляції індекса Н/Л з гострофазовими показниками запалення, зокрема, з С-реактивним протеїном (СРБ) [114]. Значення індексу Н/Л прямо корелювало з іншими інтегральними гематологічними індексами запалення та ендогенної інтоксикації та обернено – з індексами активності імунної ланки запалення [18]. Тобто, зростання індексу Н/Л може свідчити не тільки про активацію нейтрофільного запалення, а й про депресію імунного захисту, який виступає регулювальним обмежувальним фактором системного запалення. Саме за умов імунодепресії виникає неконтрольована

активація запалення з викидом великої кількості цитокінів (так званий «цитокіновий шторм») і процес запалення стає неконтрольованим. Тому суттєве збільшення індексу Н/Л може слугувати першим вказівником на загрозу надмірної активації запалення. Така думка доведена виявленим у хворих на ХОЗЛ прямим кореляційним зв'язком Н/Л з рівнем фактора некрозу пухлин-альфа - цитокіном переважно моноцитарно-макрофагального походження, який опосередковує такі системні процеси як шок, некроз, кахексія, анемія та хронічне запалення [173; 209]. Було виявлено також істотні обернені кореляції індексу Н/Л з індексом адаптації [18].

Клінічна практика показує, що існуюча класифікація ХОЗЛ - гетерогенної мультисистемної патології – не повністю задовольняє клініцистів. Тому важливою проблемою сучасної медицини стає групування хворих для виробки засад раціонального лікування, для чого використовується фенотипування [112], тобто виділення основних варіантів на підставі клінічних та лабораторних характеристик [184; 198; 112; 210]. У 2020 р. науковці почали виступати за включення фенотипів у міжнародні керівництва з ведення ХОЗЛ [230; 245].

Першу спробу фенотипувати ХОЗЛ зробив G. L. Snider у 1989 р. і його підхід використало Американське торакальне товариство у рекомендаціях 1995 р. [82]. Практичного застосування набуло виділення двох фенотипів ХОЗЛ: А (хронічний бронхіт, запальний характер, часті загострення, системні маніфестації та коморбідності) та В (емфізема, легенева гіперінфляція без частих загострень) [82; 210; 213; 245]. За іншими системами у якості критеріїв поділу на фенотипи запропоновано використовувати клінічні (вік пацієнта на початок хвороби, стать, куріння, наявність чи відсутність ожиріння чи кардіоваскулярних хвороб, анемії) чи патофізіологічні (еозинофільне, нейтрофільне, імунне запалення) ознаки та відповідь на лікування (добра чи рефрактерність, застосування кортикостероїдів) [82; 120; 198; 141]. Ці критерії використовуються ізольовано або у довільних комбінаціях, що дотепер не дозволяє застосовувати їх на практиці. Слід звернути увагу, що у багатьох системах фенотипування ХОЗЛ розглядається невідривно від бронхіальної астми.

Функціональний підхід до фенотипування ХОЗЛ [137] використовує показники функції зовнішнього дихання (ФЗД), поділяючи пацієнтів на 3 фенотипи: 1) важкий

перебіг ХОЗЛ з ОФВ1 ≤ 38 %, 2) ХОЗЛ середньої важкості з ОФВ1 39-58 %, 3) системне ХОЗЛ з подібним помірним обмеженням бронхіальної прохідності та коморбідними станами (ожиріння, цукровий діабет, кардіоваскулярні хвороби, анемія) [Chronic obstructive-2020]. Такий поділ включає спочатку характер обмеження ФЗД, а потім акцент на коморбідних станах, що, на наш погляд, не слід змішувати. За іншою системою, на підставі 5-річного спостереження за пацієнтами запропоновано ділити ХОЗЛ на 3 фенотипи залежно від швидкості погіршення функції легень: 1) стабільна легенева функція, 2) повільне зменшення легеневої функції (ОФВ1 зменшується на 30 мл/рік), 3) швидка втрата легеневої функції (> 60 мл/рік) [166].

На нашу думку, найбільш перспективним є фенотипування за коморбідністю - ожирінням, кардіоваскулярними хворобами, анемією, цукровим діабетом тощо. Дійсно, за нашими власними даними, фенотип ХОЗЛ з ожирінням характеризувався істотно частішою та більш вираженою легеневою недостатністю, вищою коморбідною обтяженістю за індексом Чарлсона з нижчим 10-річним виживанням, гіршою якістю життя, активацією запального синдрому, зниженням адаптаційних можливостей організму [12, 13; 187; 188]. Окремим клінічним фенотипом ХОЗЛ слід вважати ХОЗЛ з анемією хронічного захворювання, оскільки, за власними даними, анемічний синдром у пацієнтів з ХОЗЛ характеризувався активацією запалення з істотним збільшенням нейтрофілів, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного протеїну (СРП), загального фібриногену, серомукоїдів та інтегральних гематологічних індексів, а також гіршою оксигенацією крові, нижчими ємнісними та швидкісними показниками ФЗД [141].

Не менш важливим для визначення тактики лікування є патофізіологічне фенотипування за характером запалення: нейтрофіл-асоційоване бактерійне (найчастіший тип, пацієнти добре відповідають на антибіотики), еозинофіл-асоційоване алергічне (внаслідок вивільнення ІЛ-33 з епітеліальних клітин, пацієнти добре відповідають на глюкокортикоїди) та лімфоцит-асоційоване імунне [184]. Встановлено, що за характеристиками периферійної крові та біохімічними параметрами незалежно від патофізіологічного характеру запалення у всіх групах спостерігались помірні порушення ФЗД, нормохромний нормоцитарний характер

АХЗ легкого ступеня з активацією усіх компонентів зовнішнього механізму згортання (за тромбоцитозом (> 320 Г/л) та збільшеним протромбіновим часом (> 14с)), запалення (підвищені значення СРП (> 5мг/л) та серомукоїдів (> 0,4 од.)). За даними літератури, фенотипування ХОЗЛ може здійснюватися за клінічними та функціональними критеріями, коморбідністю та характеристиками запалення [184; 204; 213].

Лікування анемії у пацієнтів з ХОЗЛ також остаточно не узгоджено, а у літературі є суперечливі дані. Перш за все, викликає практичний інтерес питання, чи потребує анемічний синдром при ХОЗЛ окремого лікування і за якого рівня гемоглобіну та еритроцитів. Перспективним медикаментозним препаратом для лікування хворих на ХОЗЛ вважається еритропоетин [158].

За одними даними, більш ефективною є комбінація препарату заліза (Сорбіфер Дурулес) з еритропоетином впродовж трьох місяців, хоча ефективність лікування анемії у жінок була нижчою [35]. За іншими даними, доцільність терапії АХЗ залізом сумнівна, оскільки мікроорганізми використовують його для свого росту [202] також одночасне призначення препаратів заліза і B_{12} виявилось неефективним і лише затягувало виявлення основної причини анемії і адекватну терапію. Не слід також прагнути скоріше скоригувати тяжку анемію, оскільки виникає ризик подальшої гіперволемії і серцевої недостатності [51, 55, 76, 99, 157; 170; 242].

Для того, щоб оптимізувати використання заліза для кровотворення, слід зменшити деградацію ферропортину (Fpn). Fpn - це трансмембранний білок, який дозволяє вивільняти залізо з клітин, опосередковуючи його кишкове всмоктування, і подальше вивільнення в циркуляцію, зв’язане з його транспортером - трансферином. Деградація Fpn опосередкована регулюючим пептидом гепсидином, зниження якого у здорових осіб сприяє гарній компенсаторній реакції на гіпоксію та дефіцит заліза [72; 76; 80; 91; 94]. Зниження рівня гепсидину справді спостерігалось у здорових осіб, які зазнали висотної гіпоксії, як після гострого (години), так і хронічного (тижні) гіпоксичного впливу [197]. Однак у клінічних умовах гепсидин ще не розглядався як рутинний параметр оцінки метаболізму заліза, хоча деякі дослідники вважають критерієм зниження необхідності довенної терапії препаратами [176; 187]. Ведуться

дослідження ефективності нових напрямків лікування анемії у хворих на ХОЗЛ, зокрема, пряме пригнічення активності гепсидину антитілами; застосування антитіл до рецептора IL-6; використання вітаміну D в осіб віком > 60 років. Так, лексаптепід, що має сильну спорідненість до мРНК гепсидину, у здорових пацієнтів був здатний знижувати рівень гепсидину [146; 147; 153; 154; 163; 165], тому він також може бути корисним при лікуванні хворих на ХОЗЛ з анемію [60; 116; 139], однак ці препарати знаходяться ще на стадії клінічних випробувань. На нашу думку, більш перспективним вважається патогенетичне лікування АХЗ з інтенсифікацією протизапального, антиоксидантного та антигіпоксичного лікування, що перерве шляхи розвитку АХЗ.

Анемію хронічного захворювання слід вкрай важливою супутньою патологією, яка впливає на перебіг та прогноз ХОЗЛ. Частота розвитку АХЗ у хворих на ХОЗЛ до сьогоднішнього дня залишається актуальним питанням, оскільки дані щодо її поширеності значно різняться. Наявність супутньої АХЗ дозволяє виділяти ХОЗЛ в окремий фенотип. Механізми розвитку анемії у пацієнтів з ХОЗЛ остаточно не встановлені, хоча мають значення хронічне персистивне запалення, ендогенна інтоксикація, гіпоксія, порушення адаптації. Необхідне подальше дослідження механізмів розвитку АХЗ за умов ХОЗЛ, можливих зв’язків АХЗ з важкістю хвороби та її проявами, і функціональним станом респіраторної системи будуть сприяти оптимізації тактики ведення пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та АХЗ.

Висновки до розділу 1

Аналіз джерел наукової медичної інформації показав що в літературі недостатньо висвітлені питання механізмів розвитку анемії у пацієнтів з ХОЗЛ, остаточно не встановлені особливості перебігу ХОЗЛ з анемією хронічного захворювання, а також тактика лікування таких пацієнтів.

Основні положення положення цього розділу викладені у публцікаціях автора:

1. Радченко О.М., Федик О.В. Хронічне обструктивне захворювання легень та анемія (огляд літератури та власні дослідження). Практикуючий лікар. 2019;8(4):5-8.

2. Радченко О.М., Федик О.В. Поширеність поєднання хронічного обструктивного захворювання легень з анемією. “Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку”, присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої м. Харків, 11-12 квітня 2019 року. С.206.

3. Радченко О.М., Федик О.В. Хронічне обструктивне захворювання легень та анемія. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Пульмонологія та коморбідність» 28-29 березня 2019 року.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн та методологія дослідження

Робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Набір клінічного матеріалу здійснювався на базах кафедри – терапевтичному відділенні 5-ї міської клінічної лікарні, терапевтичному та алергологічному відділеннях 1-ї міської клінічної лікарні ім. Князя Лева.

Ретроспективне дослідження включало 350 пацієнтів із загостреням ХОЗЛ. До порівняльного етапу дослідження були залучені 150 пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ, які стаціонарно лікувалися з приводу загострення ХОЗЛ з 2017 до 2020 рр. Контрольну групу було створено за участю 100 пацієнтів з ХОЗЛ без анемічного синдрому відповідного вікового та гендерного діапазону.

Діагноз ХОЗЛ встановлювали на підставі наказу МОЗ України від 27 червня 2013 року № 555 (Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія”) та рекомендацій GOLD 2018, 2019, 2020 рр. [GOLD-2018; GOLD-2019; GOLD-2020]. Діагноз та ступінь тяжкості АХЗ визначався згідно наказу МОЗ України від 02.11.2015 року № 709 (Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при залізодефіцитній анемії). Критерії АХЗ: 1) гемоглобін (Hb) < 130,0 г/л для чоловіків та < 120,0 г/л для жінок; 2) нормохромія чи гіпохромія (МСНС 36 г/дл); 3) нормоцитарність чи мікроцитарність (MCV < 94 фл); 4) знижена концентрація сироваткового заліза (< 12,5 мкмоль/л); 5) зменшене насичення трансферину залізом (< 20 %); 6) будь-яка концентрація феритину та нормальна кількість рецепторів трансферину [7].

Дизайн дослідження включав три етапи (рис. 2.1).

На першому етапі була проведена ретроспективна оцінка поширеності АХЗ у пацієнтів з ХОЗЛ, включаючи вивчення її залежності від віку та статі; досліджено характеристики анемічного синдрому у пацієнтів з ХОЗЛ, виокремлено критерії АХЗ.

На другому етапі були проведені оцінка і порівняльна характеристика клінічно-анамнестичних даних і результатів стандартних лабораторних та інструментальних методів обстеження пацієнтів з ХОЗЛ за умов наявності АХЗ, проаналізовані динаміка та оцінка вираженості синдромів запалення, ендогенної інтоксикації, імунної реактивності та проведена характеристика адаптаційних процесів. На третьому етапі дослідження була обгрунтована оптимізація тактики лікування пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ.

Перед початком дослідження отримано дозвіл комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 1 від 20.01.2020) та за потребою додаткову інформовану згоду пацієнтів на участь у нашому дослідженні, яке потребувало збільшення стандартного обсягу лабораторно-функціональних обстежень лише для визначення характеру анемічного синдрому. У решти пацієнтів за основу брали інформовану добровільну згоду на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення і на присутність або участь учасників освітнього процесу (№ 003-6/0), що використовувались в базових лікувальних закладах.

Критерії включення пацієнтів до дослідження: підтверджений клінічними, лабораторними та інструментальними методами діагноз загострення ХОЗЛ з показання до стаціонарного лікування для основної та контрольної груп пацієнтів, відсутність критеріїв виключення, стандартна інформована згода.

Критерії виключення: супутні туберкульоз, онкопатологія, алкогольна та/або наркотична залежність, синдром первинного імунодефіциту людини (СНІД), серцева недостатність III–IV функціонального класів за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (NYHA), кризовий перебіг артеріальної гіпертензії, гострі форми ішемічної хвороби серця (ІХС), декомпенсована печінкова та/або ниркова недостатність; наявність джерела внутрішньої (пептична виразка, неспецифічний виразковий коліт, хронічний геморой тощо) чи зовнішньої кровотеч; метрорагії, фіброма матки, діагностовані істинні анемії (мегалобластні, апластичні, гемолітичні);

тромбоцитопенії та порушення гемостазу, період вагітності чи лактації. Дизайн дослідження включав три етапи (рис. 2.1).

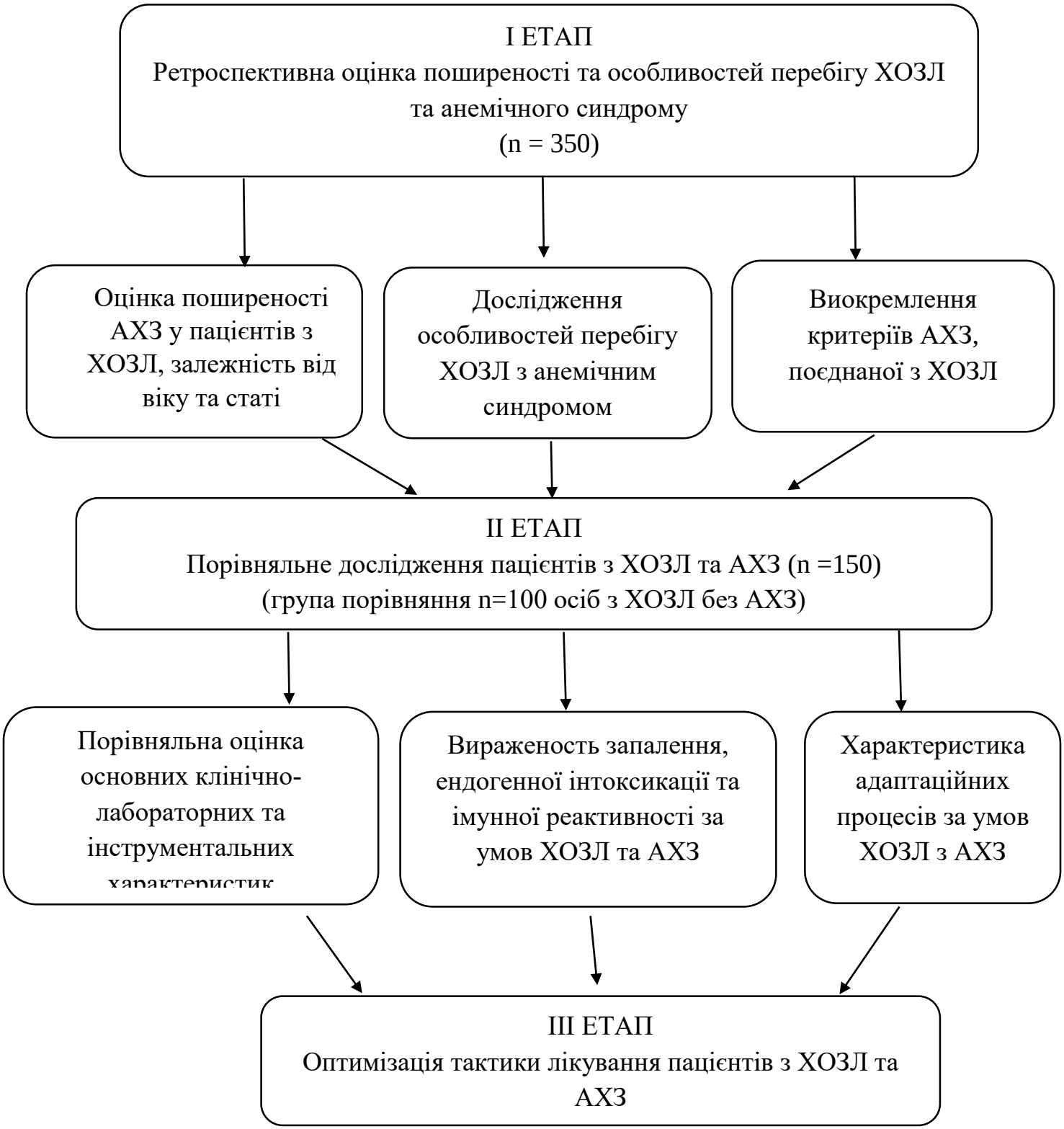

Рисунок 2.1 – Дизайн проведеного дослідження

Перед початком дослідження отримано дозвіл комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 1 від 20.01.2020) та за потребою додаткову інформовану згоду пацієнтів на участь у нашому дослідженні, яке потребувало збільшення стандартного обсягу лабораторно-функціональних обстежень лише для визначення характеру анемічного синдрому. У решти пацієнтів за основу брали інформовану добровільну згоду на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення і на присутність або участь учасників освітнього процесу (№ 003-6/0), що використовувались в базових лікувальних закладах.

2.2 Клінічна характеристика пацієнтів

До ретроспективного аналізу включено 350 пацієнтів з ХОЗЛ II-IV ступенів важкості, груп B, C, D. З усіх цих пацієнтів було 52,34 ± 3,18 % чоловіків віком 69,39 ± 0,98 років та 47,66 ± 3,34 % жінок віком 71,34 ± 0,68 років ($p > 0,05$). Найбільша кількість чоловіків припадала на вікову групу 60-74 рр. (19,79 ± 1,84 %), найменша – на вікову групу 31- 44 рр. (4,89 ± 0,99 %; $p < 0,05$). Таку ж тенденцію прослідковуємо й серед жінок: 16,60 ± 1,72 % осіб у віковій групі 60-74 рр. і 4,04 ± 0,99 % у групі 31-44 рр. ($p < 0,05$) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 - Розподіл пацієнтів ретроспективного аналізу за віком і статтю (%, M ± m)

Вікові групи, роки	Чоловіки	Жінки
31-44	$4,89 \pm 0,99^{1,2,3}$	$4,04 \pm 0,99^{7,8,9,10}$
45-59	$11,70 \pm 1,48^{1,4,5}$	$11,70 \pm 1,48^{7,11}$
60-74	$19,79 \pm 1,84^{2,4,6}$	$16,60 \pm 1,72^{8,10,11}$
75-90	$15,96 \pm 1,69^{3,5,6}$	$15,32 \pm 1,65^{9}$

Примітка: $^{1\text{-}11}$– ($p < 0,05$)

Більшість пацієнтів (63,19 ± 2,22 %) загострення ХОЗЛ пов'язували з перенесеною гострою респіраторною вірусною інфекцією, тоді як у 36,81 ± 2,22 % хворих причину загострення ХОЗЛ не було встановлено.

Залежно від вираженості симптоматики та кількості загострень встановлювали групу ХОЗЛ. Найбільше пацієнтів відносилося до групи В, як серед чоловіків, так і серед жінок (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 - Розподіл пацієнтів з ХОЗЛ залежно від статі (M ± m)

Група ХОЗЛ	Чоловіки	Жінки
B	$50,41 \pm 3,19^{1,2}$	$51,79 \pm 3,34^{4,5}$
C	$35,77 \pm 3,06^{1,3}$	$39,73 \pm 3,27^{4,6}$
D	$12,20 \pm 2,09^{2,3}$	$10,27 \pm 2,03^{5,6}$

Примітка: $^{1-6}$ - ($p < 0,05$)

Найчастіше пацієнти мали II стадію ХОЗЛ, яка зустрічалась істотно частіше у жінок, ніж у чоловіків (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 - Розподіл хворих по стадіях ХОЗЛ залежно від статі (M ± m)

Стадія ХОЗЛ	Чоловіки	Жінки
	%	%
II	$57,72 \pm 2,28^{1,2,3}$	$64,73 \pm 2,20^{1,5,6}$
III	$37,39 \pm 2,23^{2,4}$	$31,70 \pm 2,10^{5,7}$
IV	$4,88 \pm 0,99^{3,4}$	$3,57 \pm 0,85^{6,7}$

Примітка:$^{1-7}$– ($p < 0,05$)

Супутня патологія була виявлена у переважної більшості пацієнтів (84,26 ± 1,68 %), однак змін лікування не вимагала та суттєво не впливала на клінічну картину. Найчастішими були артеріальна гіпертензія 2-3 ст. (78,72 ± 1,89 %), ІХС з

порушеннями ритму і провідності (26,81 ± 2,04 %), цукровий діабет II типу (стадії компенсації та субкомпенсації) (16,17 ± 1,70 %), частіше у жінок (табл. 2.4). Слід ще раз зазначити, що пацієнти з кризовим перебігом артеріальної гіпертензії, гострими формами ІХС та серцевою недостаністю III-IV ФК за NYHA не включались до дослідження. Пацієнтам з пептичною виразкою у травній системі проводилось визначення прихованої крові в калі, за умов позитивного аналізу вони виключались з дослідження.

Таблиця 2.4 -Супутня патологія у хворих ретроспективного дослідження(M ±m)

Супутня патологія	Чоловіки	Жінки
Артеріальна гіпертензія	$41,28 \pm 2,27^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}$	$37,45 \pm 2,23^{21,22,23,24,25,26,27,28}$
ІХС, миготлива аритмія	$12,34 \pm 1,52^{1,10,11,12,13,14,15,16}$	$9,36 \pm 1,35^{21,29,30,31,32,33,34}$
ІХС, блокада ніжок пучка Гіса	$1,70 \pm 0,60^{3,11,19,20}$	$2,13 \pm 0,66^{23,30,36}$
Цукровий діабет, II тип	$6,17 \pm 1,11^{4,12,17,19}$	$10,00 \pm 1,38^{24,35,36,37,38,39,40}$
Хронічний пієлонефрит, стадія ремісії	$4,68 \pm 0,97^{5,6,13,18,20}$	$2,55 \pm 0,73^{25,31,37}$
Хронічний панкреатит, стадія ремісії	$3,40 \pm 0,84^{7,14}$	$1,91 \pm 0,63^{26,32,38}$
Пептична виразка шлунка і дванадцятипалої кишки, стадія ремісії	$1,91 \pm 0,63^{8,15}$	$1,70 \pm 0,60^{27,33,39}$
Остеопороз	$0,64 \pm 0,37^{9,16}$	$1,06 \pm 0,47^{28,34,40}$

Примітка: $^{1-40}$ – ($p < 0,05$)

Загальний аналіз крові жінок характеризувався нижчим вмістом гемоглобіну (табл. 2.5). Вивчені біохімічні та інструментальні параметри не відрізнялись суттєво в пацієнтів різного віку та статі.

Таблиця 2.5 - Показники загального аналізу крові залежно від статі (M ± m)

Параметри, одиниці	Чоловіки	Жінки
Гемоглобін, г/л	133,89 ± 1,46[1]	128,75 ± 1,00[1]
Лейкоцити, 10^9/л	8,30 ± 0,27	8,12 ± 0,22
Паличкоядерні нейтрофіли, %	4,84 ± 0,29	4,59 ± 0,23
Сегментоядерні нейтрофіли, %	64,77 ± 0,81	65,68 ± 0,92
Лімфоцити, %	23,27 ± 0,73	23,07 ± 0,70
Моноцити, %	4,03 ± 0,24	3,93 ± 0,19
Еозинофіли, %	2,32 ± 0,19	2,08 ± 0,18
ШОЕ, мм/год	15,10 ± 0,83	16,21 ± 0,78

Примітка: [1] – ($p < 0,05$)

Після отриманого в повному об'ємі стаціонарного лікування усі пацієнти були виписані в задовільному стані з індивідуально підібраною схемою лікування і рекомендаціями щодо режиму дня, фізичного навантаження та харчування. Середня тривалість госпіталізації становила 13,5 ± 1,4 днів.

Оскільки із 150 пацієнтів з виявленим анемічним синдромом не усі відповідали критеріям включення та виключення, то було залучено додатково 50 пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ. Середній вік пацієнтів склав 69,39 ± 0,98 рр. Серед них було істотно більше пацієнтів похилого та старечого віку, ніж середнього та молодого (42,00 ± 4,03 % та 31,33 ± 3,79 % про 18,67 ± 3,18 % та 8,00 ± 2,22 %; $p_{1-3;\ 1-4;\ 2-4} < 0,05$). Гендерно-вікова характеристика пацієнтів показала, що АХЗ істотно частіше зустрічалася у чоловіків, ніж у жінок (чоловіків 92/61,33 ± 3,89 % та 58/38,67 ± 3,98 % жінок, $p < 0,05$). Наявність анемічного синдрому супроводжувалося збільшенням частоти більш важкого перебігу ХОЗЛ: IV ступінь важкості зустрічався істотно частіше, ніж у II

групі (9,33 ± 2,37 % проти 3,44 ± 1,02 %, $p < 0,05$). Пацієнти з АХЗ частіше відносились до групи D (високий ризик несприятливих подій), ніж до груп В (низький ризик несприятливих подій, багато симптомів) та С (високий ризик несприятливих подій, мало симптомів). Ускладненнями ХОЗЛ були емфізема легень, пневмосклероз, дихальна недостатність, хронічне легеневе серце. Супутня патологія була виявлена у 74,67 ± 3,55 % пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ. Найчастішими коморбідними станами були артеріальна гіпертензія (44,00 ± 4,05 %) та ІХС з порушенням ритму і провідності (68,00 ± 3,81 %).

2.3 Стандартні методи обстеження залучених пацієнтів

Усім пацієнтам проведено стандартне загальноклінічне обстеження: збір скарг, анамнезів життя та хвороби, професійних маршрутів, шкідливих звичок; здійснено фізикальне обстеження у повному обсязі з антропометричними вимірюваннями. Для клінічної характеристики перебіу ХОЗЛ в учасників дослідження додатково було проведено оцінку основних клінічних симптомів (кашель, наявність мокротиння, відчуття стиснення в грудях - ТОХ) згідно з Наказом МОЗ України № 709 від 26.09.2016 і міжнародних рекомендацій GOLD – 2018, 2019, 2020 [Наказ № 555; Наказ № 709; GOLD 2018 - 2020]. Також було проведено оцінку виразності симптомів ХОЗЛ – за тестом оцінки ХОЗЛ (ТОХ) [Наказ № 555]. Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за Кетле: ІМТ (кг/м^2) = маса тіла (кг) / ріст (м^2). ІМТ менше 18,5 кг/м^2 розцінювався як недостатня маса тіла; 18,5 – 24,9 кг/м^2 – нормальна маса тіла; 25,0 – 29,9 кг/м^2 – наявність надлишкової ваги; ІМТ > 30 кг/м^2 вважали ознакою ожиріння.

Функцію зовнішнього дихання визначали за допомогою комп'ютерного спірографа «Пульмовент 1.002» («Сенсорні системи», Росія) зранку натще до застосування будь-якого інгалятора та повторно після інгаляції β_2-агоніста короткої дії (сальбутамол, разова доза 400 мкг) для визначення бронходилятаційної відповіді. Відсутність зростання $ОФВ_1$ більше 13 % вказувало на негативну пробу та підтверджувало незворотність бронхіальної обструкції, що було підтвердженням діагнозу ХОЗЛ. Щоб уникнути спотворення результатів тесту з бронхолітиком, за 8

годин відміняли β_2-агоністи та холінолітики короткої дії, за 18 годин – β_2-агоніст тривалої дії, за 24 години - холінолітики тривалої дії та пролонговані теофіліни.

Для аналізу ФЗД було визначено такі показники: 1) життєва ємність легень (ЖЄЛ) – максимальний об'єм повітря, який пацієнт може повільно видихнути після глибокого вдиху (норма > 80 %); 2) форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) – об'єм повітря, який пацієнт може видихнути на максимально швидкому та повному видиху після максимального вдиху (норма > 80 %); 3) об'єм форсованого видиху за першу секунду ($ОФВ_1$) – об'єм повітря, що видихає пацієнт при максимально можливій швидкості видиху в першу секунду після повного вдиху (норма > 80 %); 4) пікова об'ємна швидкість (ПОШ) – максимальний потік повітря, який досягається у процесі видиху (норма > 70 %); 5) три максимальні об'ємні швидкості ($МОШ_{25,50,75}$) – максимальні швидкості руху повітря під час форсованого видиху за кривою ФЖЄЛ на рівні 25 %, 50 % та 75 % ФЖЄЛ (норми $МОШ_{25}$ > 70 %; $МОШ_{50}$ > 60 %; $МОШ_{75}$ > 55 %); 6) середня об'ємна швидкість ($СОШ_{25-75}$) - швидкість форсованого видиху за період від 25 % до 75 % ФЖЄЛ (норма > 60 %). У всіх пацієнтів розрахували індекс Тіффно (ІТ) – співвідношення $ОФВ_1$/ЖЄЛ, який є основним маркером порушення прохідності дихальних шляхів (норма > 70 %); індекс Генслера (ІГ) – співвідношення $ОФВ_1$/ФЖЄЛ (норма > 80 %), зменшення якого < 70 % вважається основним показником стійкого порушення прохідності дихальних шляхів [8].

Об'ємні показники функції зовнішнього дихання оцінювали за величинами ЖЄЛ, ФЖЄЛ, а бронхіальну прохідність – за значеннями $ОФВ_1$, ІТ, ІГ, ПОШ, МОШ, $СОШ_{25-75}$ (швидкісні показники). Більш виражене зменшення $ОФВ_1$ порівняно із ЖЄЛ вважали критерієм обструкції дихальних шляхів, а перевагу зниження ЖЄЛ – ознакою рестриктивних змін в легенях. Обструкцію центральних дихальних шляхів характеризували виражені зниження ПОШ та $МОШ_{25}$; обструкцією периферійних дихальних шляхів - $МОШ_{50}$ та $МОШ_{75}$ за умови нормальних значень ПОШ та ЖЄЛ.

Ступінь важкості бронхіальної обструкції визначали за $ОФВ_1$. Перший ступінь встановлювали за умов $ОФВ_1$ > 80 %, другий – за $ОФВ_1$ = 50 -79 %, третій – за $ОФВ_1$ = 30-49 %, IV – за $ОФВ_1$ < 30 %. Ступінь важкості рестриктивних змін оцінювали за

ступенями зниження ЖЄЛ. Легкий ступінь рестрикції: ЖЄЛ = 60 – 80 %, помірний: ЖЄЛ = 50 – 60 %, важкий: ЖЄЛ = 30 – 50 %, вкрай важкий: ЖЄЛ < 30 % [8].

Для оцінки ризику розвитку несприятливих подій перебігу ХОЗЛ враховували ступені порушення бронхіальної прохідності та анамнез загострень впродовж останнього року. Ступінь обмеження прохідності дихальних шляхів визначали згідно спірометричної класифікації GOLD. Ступені GOLD 1 та GOLD 2 ($ОФВ_1 \geq 50$ % від належних) вказують на низький ризик; GOLD 3 та GOLD 4 ($ОФВ_1 < 50$ % від належних) свідчать про високий ризик. Частоту загострень у пацієнта впродовж попередніх 12 місяців оцінювали наступним чином: жодне або одне загострення свідчили про низький ризик; два та більше, або одне, що потребувало госпіталізації, - про високий ризик.

Відповідно цим критеріям пацієнти поділені на групи. Хворі групи А мали низький ризик несприятливих подій, мало симптомів; $ОФВ_1 > 50$ % (GOLD 1) та/або ≤ 1 загострення за рік та суму балів за Модифікованою шкалою задишки Медичної дослідницької ради (мМДР) < 2 або за тестом оцінки ХОЗЛ (ТОХ) (COPD Assessement Test) < 10 балів. Хворі групи В — низький ризик несприятливих подій, багато симптомів; $ОФВ_1 > 50$ % (GOLD 1 або GOLD 2) та/або ≤ 1 загострень за рік; мМДР ≥ 2 або ТОХ ≥ 10. Хворі групи С — високий ризик несприятливих подій, мало симптомів; $ОФВ_1 \leq 50\%$ (GOLD 3) та/або ≥ 2 загострень за рік; мМДР < 2 або ТОХ < 10. Хворі групи D — високий ризик несприятливих подій, багато симптомів; $ОФВ_1 \leq$ 50 % (GOLD 3) та/або ≥ 2 загострень за рік; мМДР ≥ 2 або ТОХ ≥ 10 [8].

Стандартне лабораторне обстеження включало загальний аналіз крові з формулою, загальний аналіз сечі та біохімічні аналізи. Забір крові здійснювався в умовах стаціонару вранці натще. У венозній крові було визначено скринінгові показники: аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), загальний білірубін, загальний білок, креатинін, сечовина, загальний холестерин, β-ліпопротеїди, глюкоза.

Для характеристики стану червоного паростка крові використовували рівні гемоглобіну (HGB) (норма 130 -160 г/л для чоловіків; 120 – 140 г/л для жінок); еритроцитів (RBC) (4,35 - 5,65 10^{12}/л для чоловіків та 3,92 – 5,13 10^{12}/л для жінок),

гематокриту (Ht) (38,3 – 48,6 % для чоловіків; 35,5 – 44,9 % для жінок) та еритроцитометричні показники: середній об'єм еритроцита (MCV; 78 – 94 фл); дисперсія розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW; 11,5 – 14,5 %); середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH; 27 – 33 пг); середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC; 32 - 36 г/дл); колірний показник (КП; 0,86 – 1,05); кількість ретикулоцитів (Ret; 2 – 15 ‰) [7].

Крім функціональних обстежень дихальної системи використовували інші інструментальні дослідження: рентгенологічне, комп'ютерну томографію, електрокардіографічне дослідження, та інші за показаннями (бронхоскопія, ультразвукове дослідження серця та органів черевної порожними та нирок). Пульсоксиметрія проводилася для оцінки насичення крові киснем та визначення потреби в додатковій киснетерапії. З 2019 р. обов'язково застосовувалась пульсоксиметрія усім пацієнтам з $ОФВ_1 < 35$ % від належних або при підозрі на Covid-19, легеневу або правошлуночкову недостатність. Якщо периферійна насиченість крові киснем (SaO_2) < 92 %, то проводилось додатково визначення газів артеріальної крові [8]. Пацієнти, що потребували апаратних методів доставки кисню, не включались до дослідження.

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки не показує на специфічні ознаки ХОЗЛ, однак воно проводилося усім пацієнтам для виключення альтернативних діагнозів, супутніх хвороб органів дихання та їх ускладнень (легеневий фіброз, емфізема легень, бронхоектази, хвороби плеври, туберкульоз легень, тощо), скелетної (кіфосколіоз) та серцево-судинної патологій (кардіомегалія). Рентгенологічні ознаки ХОЗЛ: опущення і згладження куполів діафрагми, збільшення передньо-заднього розміру грудної клітки, підвищення прозорості легень і загрудинного повітряного простору; зменшення або відсутність судинного малюнку у периферійних відділах легень у випадках легеневої гіпертензії, розширення легеневих артерій, збільшення правого шлуночка [8].

Комп'ютерна томографія не є стандартом обстеження пацієнтів з ХОЗЛ, однак ми її використовували, особливо у 2019-21 рр. для обстеження пацієнтів, в яких виключали Covid-19, а також для визначення типу емфіземи, вираженості та

локалізації емфізематозних змін [8], а також при підозрах на наявність специфічних змін у легенях.

Електрокардіографія, як скринінгове дослідження, була виконана усім пацієнтам. Особливу увагу звертали на ознаки гіпертрофії правого шлуночка та блокаду правої ніжки пучка Гіса. За показаннями також проводились ультразвукова діагностика легень (з 2019 р.), органів черевної порожнини та нирок, бронхоскопія, ехокардіографія, гастродуоденоскопія [8]. Окремі пацієнти були проконсультовані гінекологами, урологами, гастроентерологами для виключення джерел кровотеч.

2.4 Використані додаткові методи діагностики

Для визначення характеру анемічного синдрому проведено визначення рівня сироваткового заліза (СЗ), загальної залізозв'язувальної здатності сироватки (ЗЗЗС), феритину, трансферину. Визначення рівня СЗ та ЗЗЗС проводили наборами реагентів BioSystems S.A. (Швейцарія) на аналізаторі Costa Brava 30 (Іспанія) з фільтром 560 ± 20 нм. Іони заліза після зв'язування з феррозином зафарбовувалися, після чого їх вимірювали спектрофотометричним методом. Норма СЗ для чоловіків 10,6 – 28,3 мкмоль/л, для жінок 6,6 – 26,0 мкмоль/л. Визначення загальної ЗЗЗС полягало у тому, що до сироватки обстежуваного додавали надлишок заліза, частина якого зв'язувалась з білком, а інша, незв'язана, частина видалялася за допомогою абсорбції на йонообмінній смолі. Після цього визначали вміст заліза, зв'язаного з білком, і розраховували кількість заліза, яке може зв'язати 1 л сироватки. Цей показник і відображає ЗЗЗС (норма 30 – 85 мкмоль/л).

Оцінювали вміст феритину в сироватці крові імунологічним методом (набір «Immulite 2000 PIL2KF-16», Іспанія) з використанням гліцинового буферу та азиду натрію. В результаті реакції між феритином досліджуваних зразків крові і антитілами до нього, абсорбованими на латексних частинках, відбувалась аглютинація, ступінь якої був пропорційним кількості феритину. Концентрація феритину розраховувалась після вимірювання оптичної щільності розчину в лунках на підставі калібрувального графіку. Референтні значення для чоловіків 28 – 365 нг/мл, для жінок 5 – 148 нг/мл.

Визначення рівня трансферину проводили імунотурбідиметричним методом за допомогою імідазолового буферу 0,1 моль/л, антитіл до трансферину людини та азиду натрію з використанням аналізатора «Cobas 6000; Roche Diagnostics» (Швейцария). За участю антитіл проти трансферину людини відбувається його преципітація, а розсіювання світла утвореними комплексами пропорційне концентрації трансферину. Референтні значення незалежно від статі 200 - 360 мг/дл.

З метою оцінки ступеня вираженості синдрому запалення, окрім загального клінічного аналізу крові (лейкоцити, паличкоядерні нейтрофіли та ШОЕ), визначали рівні високочутливого С-реактивного білку, серомукоїдів, загального фібриногену, прокальцитоніну, а також 8 інтегральних гематологічних індексів запалення.

С-реактивний білок (C-reactive protein, СРБ) належить до білків гострої фази, який швидше за інші реагує на пошкодження тканин, відноситься до групи пентраксинів, складається з п'яти субодиниць з кількома специфічними ділянками зв’язування з мембранами пошкоджених клітин і з Clq-компонентом комплементу. Він є прозапальним тригером, оскільки сам стимулює продукцію моноцитами цитокінів — IL-1, IL-6 і TNF-α. С-реактивний білок також бере участь у взаємодії Т- і В-лімфоцитів та активує класичний шлях комплементу [69]. Високочутливий СРБ визначали імунофлуоресцентним методом на аналізаторі «Cobas Integra 400 plus» фірми «Hoffman Le Roche» (Швейцарія). Принцип методу базується на аглютинації СРБ людини з латексними частинками, вкритими моноклональними антитілами до СРБ. Нормою вважали значення СРБ у сироватці крові до 5 мг/л.

Прокальцитонін (PCT) – неактивний попередник кальцитоніну, синтезується під час запалення в С-клітинах щитоподібної залози. Перевагою визначення PCT є те, що його синтез при системній запальній відповіді досягає високих рівнів раніше, ніж інші білки гострої фази, а збереження підвищених рівнів PCT більше 4-х діб вказує на необхідність корекції терапії [230]. Рівень прокальцитоніну був визначений імунофлуоресцентним методом на аналізаторі «Cobas e411; Roche Diagnostics GmbH» (Швейцарія). Нормою вважали значення PCT у сироватці крові до 0,05 нг/мл.

Кількісне визначення фібриногену плазми виконували за Рутберг Р.А. (1961); визначення серомукоїдів - турбідиметричним методом. Вміст серомукоїдів визначали

за калібрувальним графіком, побудованим на основі колориметрування суспензії сульфату барію у відносних одиницях мутності. Нормальні значення серомукоїдів 0,13 - 0,20 умовних одиниць оптичної щільності, що відображають різницю екстинції проби та екстинції контрольної проби.

Для додаткової характеристики синдрому запалення були розраховані 8 інтегральних гематологічних параметрів: індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ), відношення лейкоцитів до ШОЕ (Л/ШОЕ), відношення нейтрофілів до ШОЕ (Н/ШОЕ), відношення несегментоядерних нейтрофілів до ШОЕ (НН/ШОЕ), індекс активності запалення (ІАЗ), інтегрований індекс запалення (ІІЗ), відношення нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Лі), відношення нейтрофілів до моноцитів (Н/М) [2].

Індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ) обчислювали за Яблучанським Н. І. (1983): ІЗЛ = (Е + Б + С + П + Ю + Мі) / (Мо + Лі), де Мі – мієлоцити, Ю − юні, П – паличкоядерні, С – сегментоядерні нейтрофіли, Мо – моноцити, Лі – лімфоцити, Е – еозинофіли. Нормою вважали 1,5 – 2,2. Його підвищення є ознакою активного запального процесу та порушення імунної реактивності [2; 31]. Відношення лейкоцитів до ШОЕ (Л/ШОЕ) відображає активність запального процесу: Л/ШОЕ = Л х ШОЕ / 10. За норму вважали значення від 1,11 до 2,63 [2; 9; 32]. Відношення нейтрофілів (Н) та несегментоядерних нейтрофілів (НН) до ШОЕ (Н/ШОЕ, НН/ШОЕ) розраховували наступним чином: Н/ШОЕ = Н х ШОЕ / 10; НН/ШОЕ = НН х ШОЕ / 10 [2; 9; 32]. Індекс активності запалення (ІАЗ) обчислювали з урахуванням значень трьох інших запальних індексів: ІАЗ = Л/ШОЕ + Н/ШОЕ + НН/ШОЕ [2; 9; 32]. Відношення нейтрофілів (Н) до лімфоцитів (Н/Лі) відображає співвідношення гуморальної та клітинної ланок імунітету та баланс неспецифічного та специфічного запалення: Н/Лі = (П + С) / Лі [2; 9; 32]. Індекс Н/Лі свідчить про баланс двох протилежних патогенетичних механізмів – системного неспецифічного запалення та стресової специфічної обмежувальної відповіді імунної системи [3; 20; 21; 22; 28; 32; 85; 114; 118; 155]. Описана також прогностична роль відношення Н/Лі у стаціонарних пацієнтів з негоспітальними пневмоніями, в яких високий індекс Н/Лі асоціювався з смертністю впродовж 90 днів [17]. Індекс Н/Лі при ХОЗЛ, за даними літератури, також використовувався як предиктор загострення, як доказ бактеріального походження

загострення, як критерій потреби у госпіталізації, як фактор ризику смерті, у тому числі, за умов коморбідних станів чи застосуванні кортикостероїдів [85; 114]. Відношення нейтрофілів до моноцитів (Н/М) свідчить про стан мікрофагально-макрофагальної системи: Н/М = (П+С) / М [2]. Інтегрований індекс запалення (ІІЗ) визначали з врахуванням частоти серцевих скорочень за хвилину: ІІЗ = (ЧСС х Л) / 100 + (ЧСС х П) / 100 + (ЧСС х С) / 1000 + (ЧСС/Лі) + (ЧСС х ШОЕ / 1000). Значення в межах 5-17 свідчить про відсутність запального процесу, 18-25 - легкий перебіг, 26-39 – середньоважкий перебіг, > 40 – важкий перебіг запалення [2; 20; 21; 22; 28; 32].

Вираженість синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ) оцінювали за рівнями креатиніну, сечовини, розрахунком їх відношення та низкою інтегральних гематологічних індексів: лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), гематологічний індекс інтоксикації (ГІІ), показник інтоксикації (ПІ), індекс реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН) [20; 21; 22; 28; 32]. Індекс реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН) розраховували наступним чином: ІРВН = (Мі + Ю + 1) х П х С / (Лі + Б + М) х Е. Нормою вважали 8,5 – 12,7. Компенсований ступінь ендогенної інтоксикації діагностували за умов підвищення ІРВН до 25, субкомпенсований 26-40, декомпенсований > 40 [20; 21; 22; 28; 32]. Визначали лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ): ЛІІ = (4Мі + 3Ю + 2П + С) (Пл + 1) / (М + Лі) (Е + 1), де Пл – плазмоцити. За норму приймали 0,3 – 1,5. Зростання цього індексу свідчить про підвищення ендогенної інтоксикації та наявність тканинного розпаду [20; 21; 22; 28; 32]. Показник інтоксикації (ПІ) вираховували із врахуванням значення вже обчисленого ЛІІ: ПІ = (ЛІІ × Л × ШОЕ) / 100. Нормальні значення ПІ < 0,1 для чоловіків та < 0,2 для жінок. Підвищення значень ПІ свідчило про розвиток СЕІ як системної відповіді на запальний процес. Відношення лімфоцитів до моноцитів (Лі/М) використано для оцінки співвідношення ефекторної та афекторної ланок імунного процесу [32]. Індекс імунної реактивності (ІІР), який свідчить про баланс цитокінового профілю та співвідношення клітин-продуцентів лімфо- та монокінів, визначали як ІІР = (Лі + Е) /М. Обраховували лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛіГІ): ЛіГІ = Лі х 10/ММ + Мі + П + С + Ео + Б, де ММ – метамієлоцити. У нормі значення індексу становить 4,26 ± 4,86. За відношенням лімфоцитів до еозинофілів

(Лі/Е) оцінювали баланс процесів гіперчутливості негайного та сповільненого типу [20; 21; 22; 28; 32].

Стан процесів адаптації оцінювали за характером та типом адаптаційних реакцій (АР) та розрахунком адаптаційного потенціалу (АП), показниками інтегральних гематологічних індексів: індекс адаптації (ІА), індекс імунної реактивності (ІІР), лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛіГІ), відношення лімфоцитів до моноцитів (Лі/М) та еозинофілів (Лі/Е) [2; 20; 21; 22; 28; 32].

За допомогою розрахунку відношення лімфоцитів до сегментоядерних нейтрофілів (ІА) та відносного вмісту лімфоцитів у крові визначали тип загальних неспецифічних АР [30]. Для реакції стресу ІА < 0,30, а кількість лімфоцитів < 20 %; для реакції орієнтування ІА = 0,31-0,50, а вміст лімфоцитів 20-28 %; для реакції спокійної активації ІА = 0,51-0,70, вміст лімфоцитів 29-33 %; для реакції підвищеної активації ІА = 0,71- 0,90, лімфоцити 34-45 %; для реакції переактивації ІА > 0,90, а кількість лімфоцитів > 45 %. За умов лейкопенії (< 4×10^9/л), ми діагностували реакцію неповноцінної адаптації [Радченко О.М.-2004]. За характером усі визначені типи АР поділяли на дві групи: несприятливі - дистрес (стрес, переактивація та неповноцінна адаптація) та сприятливі - еустрес (спокійна та підвищена активація) [30].

Для визначення адаптивних можливостей серцево-судинної системи визначали адаптаційний потенціал (АП) за Баєвським Р. М. (1987): АП = 0,0011 (ЧСС) + 0,014 (САТ) + 0,008 (ДАТ) + 0,009 (МТ) – 0,009 (Р) + 0,014 (В) – 0,27, де ЧСС – частота скорочень серця (уд./хв.), САТ – систолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.), ДАТ – діастолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.), МТ – маса тіла (кг), Р – ріст (м), В – вік (роки). Суму балів АП нижче 2,1 трактували як задовільну адаптацію; 2,11 – 3,2 – як напруження механізмів адаптації; 3,21 – 4,3 – як незадовільну адаптацію; вище 4,31 – як зрив адаптації [2; 22; 20; 21; 22; 28; 32].

2.5 Статистична обробка результатів

Статистичну обробку цифрового матеріалу проводили за допомогою програми "Statistica for Windows 10.0" (StatSoft, США) методами варіаційної статистики після створення бази даних у програмі Exel. Дані перевірені на нормальність розподілу.

За умов нормального розподілу застосовані параметричні методи статистики із оцінкою достовірності різниці середніх величин за коефіцієнтом Ст'юдента (t). Проводився кореляційний аналіз за методом Пірсона (r). Зв'язок вважали слабким за умов r = 0,01 – 0,29; середньої сили - r = 0,30 – 0,69; високої сили - r = 0,70 – 0,99.

За умов негауссівського розподілу результаті були подані як медіана, різниця між групами оцінена за критерієм Манн-Уітні, а кореляційні зв'язки – за Кендалом (тау-коефіцієнт).

За ступінь достовірності в усіх обчисленнях прийнято $p < 0,05$.

Висновки до розділу №2

За результатами аналізу вибірки більшість становили чоловіки (чоловіків 92/61,33 ± 3,89 % та 58/38,67 ± 3,98 % жінок, $p < 0,05$). Середній вік пацієнтів склав 69,39 ± 0,98 рр. Наявність анемічного синдрому супроводжувалося збільшенням частоти більш важкого перебігу ХОЗЛ: IV ступінь важкості зустрічався істотно частіше, ніж у II групі (9,33 ± 2,37 % проти 3,44 ± 1,02 %, $p < 0,05$). Пацієнти з АХЗ частіше відносились до групи D (високий ризик несприятливих подій), ніж до груп B (низький ризик несприятливих подій, багато симптомів) та C (високий ризик несприятливих подій, мало симптомів). Ускладненнями ХОЗЛ були емфізема легень, пневмосклероз, дихальна недостатність, хронічне легеневе серце. Супутня патологія була виявлена у 74,67 ± 3,55 % пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ. Найчастішими коморбідними станами були артеріальна гіпертензія (44,00 ± 4,05 %) та ІХС з порушенням ритму і провідності (68,00 ± 3,81 %).

Основні положення положення цього розділу викладені у публцікаціях автора:

1. Радченко О.М., Федик О.В. Хронічне обструктивне захворювання легень та анемія (огляд літератури та власні дослідження). Практикуючий лікар. 2019;8(4):5-8.

2. Радченко О.М., Федик О.В. Поширеність поєднання хронічного обструктивного захворювання легень з анемією. “Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку”,

присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої м. Харків, 11-12 квітня 2019 року. С.206.

3. Радченко О.М., Федик О.В. Хронічне обструктивне захворювання легень та анемія. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Пульмонологія та коморбідність» 28-29 березня 2019 року.

РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗА ЙОГО НАЯВНОСТІ

3.1 Загальна характеристика анемічного синдрому

Поширеність анемії при ХОЗЛ до цього часу остаточно невідома. За різними даними, вона становить від 6,6 % до 50,0 % [5; 96; 43; 48; 47; 82; 98; 100; 157; 165; 194; 200; 216; 223; 227; 239]. Однак у тих роботах розглядається або залізодефіцитна анемія, або неконкретизований анемічний синдром, що потребує уточнення характеру анемії. За власними даними анемія зустрічалася у 31,6% пацієнтів з ХОЗЛ.

Оскільки поділ на групи здійснювався за анемічним синдромом, то очікувано, що загальний аналіз крові відрізнявся в I групі істотно нижчими показниками гемоглобіну (HGB), еритроцитів (RBC), гематокриту (Ht), колірного показника, середнього значення об'єму еритроцитів (MCV), середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH) (табл. 3.1). Тобто, загалом анемічний синдром у пацієнтів з ХОЗЛ мав легкий перебіг, нормохромний нормоцитарний характер з нормальними середнім вмістом гемоглобіну в еритроциті (MCH в межах 27-33 пг) та середньою концентрацією гемоглобіну в еритроциті (MCHC в межах 32-36 г/л).

Таблиця 3.1 - Показники загального аналізу крові у пацієнтів обох груп (M ± m)

Параметри	Норма	I група	II група
HGB, г/л	130-160 г/л (♂) 120-140 г/л (♀);	106,19 ± 1,27[1]	143,09 ± 0,73[1]
RBC 10^{12}	4,0-6,0*10^{12}/л (♂) 3,8-5,8 *10^{12}/л (♀)	3,55 ± 0,04[2]	4,33 ± 0,06[2]
HCT %	40-54 % (♂) 37-47 % (♀)	0,31 ± 0,01[3]	0,40 ± 0,004[3]

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
КП	0,85-1,05	$0,92 \pm 0,02^{4}$	$0,99 \pm 0,01^{4}$
MCV, фл	80-100	$80,30 \pm 3,33^{5}$	$88,07 \pm 0,45^{5}$
MCH, пг	27-33	$30,66 \pm 0,53^{6}$	$33,22 \pm 0,88^{6}$
MCHC, г/л	32-36	32,72 ± 0,80	33,69 ± 0,15

Примітка: $^{1-6}$ – різниця істотна ($p < 0,05$)

Показники обміну заліза в обстежених пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ вказують на рівні сироваткового заліза (8,21 ± 1,17 мкмоль/л), феритину (250,55 ± 40,14 нг/мл), трансферину (215,94 ± 15,82 мг/дл), ЗЗЗС (60,44 ± 5,03 мкмоль/л) та насичення трансферину залізом (14,13 ± 2,01 %) в межах норми, що вказує на те, що АХЗ не зумовлена виключно дефіцитом заліза, хоча усі характеристики обміну заліза знаходились на нижніх межах норми.

Середнє значення вітаміну B_{12} було також в межах норми – 289,63 ± 30,31 пг/мл (252 ± 41,44 пг/мл - у чоловіків та 327,25 ± 40,32 пг/мл - у жінок, $p > 0,05$.

Загалом, анемічний синдром був більш виражений у жінок, ніж у чоловіків, про що свідчать менші значення гемоглобіну (Hb) (101,12 ± 1,68 г/л та 109,17 ± 1,77 г/л), колірного показника (0,86 ± 0,02 та 0,96 ± 0,02) та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH 28,57 ± 0,68 пг та 32,03 ± 0,73 пг), усі $p < 0,05$ (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 - Показники червоної крові у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією залежно від статі (M ± m)

Параметри	Чоловіки, n = 95	Жінки, n = 60
HGB, г/л	$109,17 \pm 1,77^{1}$	$101,12 \pm 1,68^{1}$
RBC, 10^{12}/л	3,50 ± 0,06	3,61 ± 0,07
КП	$0,96 \pm 0,02^{2}$	$0,86 \pm 0,02^{2}$
MCV, фл	72,80 ± 7,27	81,84 ± 4,03
MCH, пг	$32,03 \pm 0,73^{3}$	$28,57 \pm 0,68^{3}$

Продовження таблиці 3.2

1	2	3
МСНС, г/дл	30,90 ± 1,71	33,16 ± 0,98

Примітка: [1-3] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Вираженість анемічного синдрому дещо збільшувалась зі зростанням віку пацієнтів, що проявлялось тільки істотним зменшенням HGB (до 103,31 ± 2,44 г/л в осіб старечого віку та 110,44 ± 2,79 г/л у пацієнтів молодого та середнього віку; $p < 0,05$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 - Показники червоної крові у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією залежно від віку (M ± m)

Параметри	Середній (45 – 59 рр.), n = 31	Похилий (60 – 74 рр.), n = 69	Старечий (75 – 90 рр.), n = 55
HGB, г/л	110,47 ± 0,09[1]	106,62 ± 1,75	103,31 ± 2,44[1]
RBC, 10^{12}	3,48 ± 0,09	3,58 ± 0,07	3,53 ± 0,08
КП	0,97 ± 0,04	0,92 ± 0,02	0,90 ± 0,03
MCV, фл	77,27 ± 6,07	76,75 ± 2,74	92,80 ± 11,43
МСН, пг	32,37 ± 1,20	30,53 ± 0,76	30,07 ± 0,95
МСНС, г/л	33,60 ± 2,17	31,83 ± 1,00	34,22 ± 1,64

Примітка: [1] – різниця істотна ($p < 0,05$)

У жінок істотно меншими, ніж у чоловіків були такі показників обміну заліза: сироваткове залізо (5,93 ± 0,51 мкмоль/л проти 10,50 ± 1,63 мкмоль/л), феритин (147,85 ± 18,65 нг/мл проти 353,25 ± 11,84 нг/мл) та насичення трансферину залізом (НТЗ) (9,40 ± 0,94 % проти 18,86 ± 1,77 %), усі $p < 0,05$ (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 - Показники обміну заліза у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання (M ± m)

Показник	Чоловіки	Жінки	Норма
Сироваткове залізо, мкмоль/л	10,50 ± 1,63[1]	5,93 ± 0,51[1]	Ч: 10,6 – 28,3 Ж: 6,6 – 26,0
Феритин, нг/мл	353,25±11,84[2]	147,85±18,65[2]	Ч: 28 – 365 Ж: 5 - 148
Трансферин, мг/дл	219,00±22,79	212,88± 25,33	200 – 360
Загальна залізозв'язувальна здатність сироватки, мкмоль/л	57,00 ± 9,47	63,88 ± 4,53	30 – 80
Насичення трансферину залізом, %	18,86 ± 1,77[3]	9,40 ± 0,94[3]	30,00

Примітка: [1-3] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Серед хворих на ХОЗЛ з АХЗ у половини (50,32 ± 4,02 %) спостерігався легкий ступінь анемії, у 41,29 ± 3,95 % - середньої важкості ($p > 0,05$) та істотно рідше – важкий ступінь (8,39 ± 2,23 %, обидва $p < 0,05$). По мірі збільшення важкості анемічного синдрому істотно зменшувались HGB, MCV та MCH, ширина розподілу еритроцитів (RDW %) (табл.3.5).

Таблиця 3.5 - Показники червоної крові при різних ступенях важкості анемії (M ± m)

Показник	Ступені важкості анемії		
	I	II	III
HGB, г/л	119,64 ± 0,64[1,2]	98,05 ± 1,14[1,3]	72,53 ± 1,47[2,3]
RBC, 10^{12}/л	3,55 ± 0,06	3,56 ± 0,07	3,49 ± 0,21
КП	1,03 ± 0,02[4,5]	0,85 ± 0,02[4,6]	0,66 ± 0,05[5,6]
MCV, фл	81,64 ± 2,30[7]	84,93 ± 6,45[8]	64,20 ± 1,80[7,8]
MCH, пг	34,69 ± 0,61[9,10]	28,19 ± 0,64[9,11]	21,91 ± 1,66[10,11]

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4
МСНС, г/дл	33,14 ± 0,89	31,86 ± 1,53	34,65 ± 2,85
RDW, %	23,76 ± 7,94	19,55 ± 6,31	15,80 ± 4,40
PLT, 10^9/л	380,00 ± 38,00	402,00 ± 159,90	370,00 ± 50,00

Примітка: [1-11] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Аналіз вікового розподілу пацієнтів з різними ступенями важкості анемії показав, що пацієнти з I ступенем важкості анемії були найчастіше похилої вікової категорії, з II та III ступенями – старечого віку, а молода та середня вікова категорія зовсім не зустрічалася серед осіб з ХОЗЛ та анемією III ступеня (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Розподіл пацієнтів з ХОЗЛ та анемією різного ступеня за віковими групами (%, M ± m)

Вік	Ступінь важкості анемії		
Вік	I ступінь	II ступінь	III ступінь
Молодий (< 44 р.)	2,44 ± 1,39[1,2,3]	8,00 ± 5,43[7,8]	0 ± 0[12]
Середній (45 – 59 рр.)	19,51 ± 3,20[1,4,5,11]	8,00 ± 5,43[9,10]	0 ± 0[11]
Похилий (60 – 74 рр.)	46,34 ± 4,03[2,4,6]	32,00 ± 9,33[7,9]	25,00 ± 21,65
Старечий (75 – 90 рр.) і довгожителі	31,71 ± 3,76[3,5,6]	52,00 ± 9,99[8,10]	75,00 ± 21,65[12]

Примітка: [1-12] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Хоча за середніми даними АХЗ мала нормохромний характер, пацієнти не були однорідними. У половини пацієнтів з ХОЗЛ АХЗ мала нормохромний характер (46,67 ± 4,07 %), істотно рідше – гіпохромний (37,33 ± 3,95 %; $p < 0,05$) та гіперхромний

(16,00 ± 2,99 %; обидва p < 0,05), при чому з віком пацієнтів це не було пов'язано (табл.3.7), на відміну від статі. Так, серед пацієнтів з гіпохромною анемією гендерної різниці не виявили (44,64 ± 6,64 % проти 55,36 ± 6,64 %; p > 0,05), а з нормохромною та гіперхромною анеміями було істотно більше чоловіків, ніж жінок (64,29 ± 5,73 % проти 35,71 ± 5,73 %; 83,33 ± 7,61 % проти 16,67 ± 7,61 %; обидва p < 0,05).

Таблиця 3.7 – Показники крові та вік пацієнтів з ХОЗЛ залежно від характеру анемії (M ± m)

Показник	Гіпохромна	Нормохромна	Гіперхромна
Вік, роки	71,83 ± 1,39	68,86 ± 1,39	68,33 ± 2,37
HGB, г/л	$93,90 \pm 1,93^{1,2}$	$112,71 \pm 1,36^{1}$	$116,74 \pm 1,92^{2}$
RBC 10^{12}/л	$3,88 \pm 0,06^{3,4}$	$3,48 \pm 0,05^{3,5}$	$2,91 \pm 0,06^{4,5}$
КП	$0,73 \pm 0,01^{6,7}$	$0,98 \pm 0,01^{6,8}$	$1,21 \pm 0,02^{7,8}$
MCV, фл	$76,95 \pm 2,35^{10}$	$79,27 \pm 3,73^{9}$	$115,00 \pm 0,01^{9,10}$
MCH, пг	$24,31 \pm 0,47^{11,13}$	$32,55 \pm 0,30^{11,12}$	$40,32 \pm 0,62^{12,13}$
MCHC, г/л	$34,47 \pm 1,21^{14,16}$	$31,43 \pm 0,30^{14,15}$	$37,50 \pm 0,01^{15,16}$
RDW, %	16,10 ± 4,84	23,13 ± 6,53	-
PLT 10^{9}	-	$380,00 \pm 38,00^{17}$	$160,00 \pm 0,01^{17}$

Примітка: $^{1\text{-}17}$ – різниця істотна (p < 0,05)

Хоча за середнім значенням розміру еритроцитів (MCV) анемічний синдром був нормоцитарним, зустрічались пацієнти і з мікроцитарним характером. Серед пацієнтів з нормоцитарним характером АХЗ було істотно більше жінок, ніж чоловіків (87,50 ± 11,69 % проти 12,50 ± 11,69 %; p < 0,05), тоді як за умов мікроцитарності гендерих відмінностей не виявлено. При нормоцитарній анемії був істотно вищим вміст гемоглобіну (107,00 ± 2,87 г/л та 87,00 ± 6,72 г/л, p < 0,05), ніж при мікроцитарній (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Показники крові у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією залежно від середнього об'єму еритроцитів (M ± m)

Показник	Мікроцитарна	Нормоцитарна
MCV, фл	70,12 ± 2,82[1]	82,33 ± 1,39[1]
HGB, г/л	87,00 ± 6,72[2]	107,00 ± 2,87[2]
RBC, 10^{12}/л	3,51 ± 0,35	3,68 ± 0,19
КП	0,76 ± 0,06	0,88 ± 0,03
MCH, пг	25,38 ± 1,96	29,48 ± 1,15
MCHC г/л	32,96 ± 1,69	31,98 ± 0,75
RDW, %	20,86 ± 7,46	19,10 ± 5,27
PLT 10^9	308,67 ± 197,74	367,33 ± 25,33

Примітка: [1-2] – різниця істотна ($p < 0,05$)

3.2 Клінічні особливості перебігу ХОЗЛ за умов анемії хронічного захворювання

Встановлено, що хворі на ХОЗЛ у поєднанні з АХЗ були істотно старшими: середній вік пацієнтів у I групі склав 69,39 ± 0,98 рр., а у II групі 63,90 ± 0,82 рр., $p < 0,05$. У I групі було істотно більше пацієнтів похилого та старечого віку, ніж середнього та молодого (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 - Розподіл хворих за віком (%, M ± m)

Вік, роки	I група	II група
Молодий, < 44	8,00 ± 2,22[1,3,4]	8,13 ± 1,53[5,6,7]
Середній, 45-59	18,67 ± 3,18[1,2]	26,56 ± 2,47[5,8]
Похилий, 60-74	42,00 ± 4,03[2,3]	34,38 ± 2,66[6,8]
Старечий, 75-90	31,33 ± 3,79[4]	30,94 ± 2,58[7]

Примітка: [1-8] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Анемія хронічного захворювання істотно частіше зустрічалася у чоловіків з ХОЗЛ, ніж у жінок (чоловіків 61,33 ± 3,98 % та 38,67 ± 3,98 % жінок, p < 0,05) (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Гендерно-віковий розподіл пацієнтів з ХОЗЛ з анемією та без анемії (%, M ± m)

Вік, роки	I група		II група	
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
Молодий, <44.	$7,61 \pm 2,76^{5,6}$	$8,62 \pm 3,69^{2,3,4}$	$9,68 \pm 2,37^{10,11,12}$	$6,67 \pm 1,94^{7,8,9}$
Середній, 45-59	$16,30 \pm 3,85^{1}$	$22,41 \pm 5,48^{2}$	$26,45 \pm 3,54^{10}$	$26,67 \pm 3,44^{7}$
Похилий, 60-74	$44,57 \pm 5,18^{1,5}$	$37,93 \pm 6,37^{3}$	$34,19 \pm 3,81^{11}$	$34,54 \pm 3,70^{8}$
Старечий, 75-90	$31,52 \pm 4,84^{6}$	$31,03 \pm 6,07^{4}$	$29,68 \pm 3,67^{12}$	$32,12 \pm 3,63^{9}$

Примітка: $^{1-12}$ – різниця істотна (p < 0,05)

За умов анемічного синдрому спостерігалось збільшення частоти більш важкого перебігу ХОЗЛ: IV ступінь важкості зустрічався істотно частіше (9,33 ± 2,37 % проти 3,44 ± 1,02 %, p < 0,05) (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Частота виявлення різних ступенів важкості ХОЗЛ залежно від наявності анемії (%, M ± m)

Ступінь ХОЗЛ	I група	II група
	%	%
II	$27,33 \pm 3,64^{2,3}$	$27,50 \pm 2,50^{5,6}$
III	$63,33 \pm 3,94^{2,4}$	$69,06 \pm 2,58^{5,7}$
IV	$9,33 \pm 2,37^{1,3,4}$	$3,44 \pm 1,02^{1,6,7}$

Примітка: $^{1-7}$ – різниця істотна (p < 0,05)

Також було встановлено, що пацієнти з АХЗ частіше відносились до групи D (високий ризик несприятливих подій), ніж до груп B (низький ризик несприятливих подій, багато симптомів) та C (високий ризик несприятливих подій, мало симптомів) (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 - Частота груп B, C, D хворих на ХОЗЛ за умов анемії та без анемії (%, M ± m)

Група ХОЗЛ	I група	II група
	%	%
B	$20,67 \pm 3,31^{1,4,5}$	$59,06 \pm 3,58^{1,7,8}$
C	$9,33 \pm 2,37^{2,4,6}$	$26,88 \pm 4,78^{2,7}$
D	$70,00 \pm 3,74^{3,5,6}$	$14,06 \pm 5,18^{3,8}$

Примітка: $^{1-8}$ – різниця істотна ($p < 0,05$)

Ускладненням ХОЗЛ за умов АХЗ істотно частіше була важка дихальна недостатність IV ступеня (9,33 ± 2,37 % та 3,44 ± 1,02 %, $p < 0,05$) (табл. 3.13).

Таблиця 3.13 - Частота ускладнень ХОЗЛ у пацієнтів з анемією та без неї (%, M ± m)

Ускладнення	I група	II група
	%	%
Емфізема легень	$90,00 \pm 6,00^{7}$	$89,06 \pm 8,50^{9}$
Пневмосклероз	$81,33 \pm 6,10^{8}$	$83,75 \pm 8,30^{10}$
Дихальна недостатність	$27,33 \pm 3,64^{2,3}$	$27,50 \pm 2,50^{4,5}$
	$63,33 \pm 3,94^{2}$	$69,06 \pm 2,58^{4,6}$
	$9,33 \pm 2,37^{1,3}$	$3,44 \pm 1,02^{1,5,6}$

Продовження таблиці 3.13

1	2	3
Хронічне легеневе серце	18,67 ± 4,04[7,8]	17,50 ± 4,10[9,10]

Примітка: [1-10] – різниця істотна (p < 0,05)

Супутня патологія була виявлена однаково часто - у 74,67 ± 3,55 % хворих I групи та у 79,38 ± 2,26 % II (p > 0,05). Однак ішемічна хвороба серця діагностувалася істотно частіше у I групі, ніж у II (68,00 ± 3,81 та 42,13 ± 2,76 %; p < 0,05) (табл.3.14).

Таблиця 3.14 - Частота супутньої патології у хворих на ХОЗЛ з анемією та без неї (%, M ± m)

Супутня патологія	Групи хворих	
	I група	II група
	%	%
Артеріальна гіпертензія	44,00 ± 4,05	53,13 ± 2,79
ІХС, миготлива аритмія	68,00 ± 3,81[1]	42,13 ± 2,76[1]
ІХС, екстрасистолія	14,00 ± 2,83	13,62 ± 1,91
Цукровий діабет II тип	7,33 ± 2,13	12,81 ± 1,87
Хронічний пієлонефрит, ремісія	8,00 ± 2,52	7,23 ± 1,45
Хронічний панкреатит, ремісія	7,33 ± 2,13	5,32 ± 1,25
Пептична виразка шлунка, ремісія	8,00 ± 2,52	3,62 ± 1,04
Остеопороз	2,00 ± 3,42	1,70 ± 0,72

Примітка: [1] – різниця істотна (p < 0,05)

За антропометричними показниками групи пацієнтів суттєво не відрізнялись, лише частота ожиріння за умов АХЗ була меншою (4,00 ± 1,51 % та 9,06 ± 1,60 %; p < 0,05) (табл. 3.15).

Таблиця 3.15 – Частота різної маси тіла у хворих на ХОЗЛ з анемією хронічного захворювання та без неї (%, M ± m)

ІМТ, кг/м^2	I група		II група	
	n	%	n	%
< 18,5	24	16,00 ± 2,99^{2,3}	32	10,00 ± 1,68^{6}
18,5 - 24,9	102	68,00 ± 3,81^{2,4}	211	65,94 ± 2,65^{6,7,8}
25,0 - 29,9	18	12,00 ± 2,65^{4,5}	48	15,00 ± 1,99^{7,9}
> 30	6	4,00 ± 1,51^{1,3,5}	29	9,06 ± 1,60^{1,8,9}

Примітка: $^{1-9}$ – різниця істотна ($p < 0,05$)

Хоча групи не відрізнялися за середньою частотою дихання, частотою серцевих скорочень та пульсом, у пацієнтів I групи була істотно нижчою сатурація кисню (92,69 ± 0,80 % проти 96,00 ± 0,41 %, $p < 0,05$) (табл. 3.16).

Таблиця 3.16 - Клінічні показники у пацієнтів з ХОЗЛ з анемією та без неї (M ± m)

Показник, одиниці	I група	II група
ЧД за хв	22,70 ± 0,39	21,81 ± 0,15
ЧСС, уд/хв	86,99 ± 1,23	88,41 ± 1,43
Частота пульсу за хв	88,42 ± 1,01	87,96 ± 1,38
SpO_2, %	92,69 ± 0,80^{1}	96,00 ± 0,41^{1}

Примітка: ^{1} – різниця істотна ($p < 0,05$)

Аналіз основних скарг за ТОХ показав, що у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ був більш виражений кашель, ніж у пацієнтів без анемії (табл. 3.17), що зумовило тенденцію до збільшення загальної кількості балів ($p = 0,07$).

Таблиця 3.17 – Основні симптоми ТОХ у пацієнтів з ХОЗЛ з анемією та без неї (бали, M ± m)

Основні симптоми за ТОХ	I група	II група
Кашель	3,50 ± 0,38[1]	2,38 ± 0,32[1]
Задишка	3,13 ± 0,23	2,75 ± 0,25
Виділення мокротиння	2,75 ± 0,25	2,50 ± 0,19
Скутість грудної клітки	2,50 ± 0,19	2,38 ± 0,26
Усього балів за ТОХ	24,75 ± 2,21[2]	19,75 ± 1,40[2]

Примітка: [1-2]– різниця істотна ($p < 0,05$)

Вираженість додаткових симптомів ХОЗЛ за ТОХ також була завжди вищою за умов анемії, рівня істотності досягли порушення діяльності вдома (3,13 ± 0,30 балів проти 2,13 ± 0,23 балів; $p < 0,05$) та поза домом (3,00 ± 0,38 балів проти 2,00 ± 0,33 балів; $p < 0,05$), які можуть зумовлювати нижчу якість життя у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією (табл. 3.18).

Таблиця 3.18 – Додаткові симптоми ТОХ у пацієнтів з ХОЗЛ з анемією хронічного захворювання та без неї (M ± m, бали)

Додаткові симптоми за ТОХ	I група	II група
Порушення діяльності вдома	3,13 ± 0,30[1]	2,13 ± 0,23[1]
Порушення діяльності поза домом	3,00 ± 0,38[2]	2,00 ± 0,33[2]
Порушення сну	3,25 ± 0,45	2,88 ± 0,35
Зниження енергії	3,50 ± 0,38	2,75 ± 0,25

Примітка: [1-2] – різниця істотна ($p < 0,05$)

За даними комп'ютерної спірометрії, у хворих I групи були істотно нижчі показники ЖЄЛ (63,66 ± 1,62 % і 69,67 ± 0,99 %), $ОФВ_1$ (49,42 ± 1,34 % проти 55,34

± 1,15 %), індекс Генслера (71,56 ± 1,71 % проти 77,77 ± 1,60 %), індекс Тіффно (72,10 ± 1,73 % проти 81,97 ± 1,81 %), усі $p < 0,05$ (табл. 3.19).

Таблиця 3.19 - Показники функції зовнішнього дихання у пацієнтів з ХОЗЛ з анемією та без неї (M ± m)

Показник спірометрії	I група	II група
ЖЄЛ, %	61,75 ± 1,45[1]	69,67 ± 0,99[1]
ФЖЄЛ, %	69,27 ± 1,38	70,95 ± 0,99
ФЖЄЛ, абс.	2,33 ± 0,22	2,11 ± 0,22
$ОФВ_{1,}$ %	49,42 ± 1,34[2]	55,34 ± 1,15[2]
$ОФВ_1$, абс.	1,47 ± 0,14	1,27 ± 0,16
Індекс Генслера	71,56 ± 1,71[3]	77,77 ± 1,60[3]
Індекс Тіффно	72,10 ± 1,73[4]	81,97 ± 1,81[4]
ПОШ, %	39,58 ± 3,33	35,78 ± 4,43
ПОШ, абс.	3,04 ± 0,31	2,57 ± 0,30
$МОШ_{25}$, %	30,95 ± 3,16	23,70 ± 3,69
$МОШ_{25}$, абс.	2,28 ± 0,42	2,05 ± 0,63
$МОШ_{50}$, %	35,17 ± 3,79	28,92 ± 4,98
$МОШ_{50}$, абс.	1,44 ± 0,28	1,11 ± 0,27
$МОШ_{75}$, %	59,30 ± 6,73	55,78 ± 11,53
$МОШ_{75}$, абс.	0,90 ± 0,15	0,76 ± 0,15
$СОШ_{25-75}$, %	34,28 ± 3,21	30,23 ± 4,15
$СОШ_{25-75}$, абс.	1,17 ± 0,17	0,99 ± 0,21

Примітка: [1-4] – різниця істотна ($p < 0,05$)

У хворих на ХОЗЛ з АХЗ загальний холестерол (4,09 ± 0,23 ммоль/л та 5,96 ± 0,55 ммоль/л) та бета-ліпопротеїди (40,28 ± 1,93 од. і 48,67 ± 2,01 од.) були істотно нижчими (обидва $p < 0,05$), ніж у пацієнтів без анемії їх значення знаходились в межах нижніх значень норми (табл. 3.20).

Таблиця 3.20 - Показники біохімічного аналізу крові пацієнтів з ХОЗЛ з анемією та без неї (M ± m)

Параметри, одиниці	I група	II група
Загальний білірубін, мкмоль/л	16,00 ± 1,58	12,28 ± 0,62
Прямий білірубін, мкмоль/л	8,38 ± 1,24	6,53 ± 0,86
Непрямий білірубін, мкмоль/л	8,56 ± 0,68	6,23 ± 0,86
Загальний білок, г/л	71,51 ± 1,22	74,71 ± 1,32
Холестерин, ммоль/л	4,09 ± 0,23[1]	5,96 ± 0,55[1]
Бета-ліпопротеїди, опт. од.	40,28 ± 1,93[2]	48,67 ± 2,01[2]
Сечовина, ммоль/л	7,68 ± 0,59	6,97 ± 0,64
Креатинін, мкмоль/ л	87,08 ± 2,56	84,24 ± 1,83
Серомукоїди, од.	0,50 ± 0,08	0,41 ± 0,03

Примітка: [1-2] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Проведений кореляційний аналіз показав, що серед пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ показники червоної крові асоціювались з клінічними (ЧСС), функціональними (ФЖЄЛ, $ОФВ_1$), гематологічними (фракції лейкоцитів) та біохімічними параметрами запалення (серомукоїди, ШОЕ), ендогенної інтоксикації (креатинін, сечовина) та зсідання крові (ПЧ).

У пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ виявлені істотні кореляційні зв'язки гемоглобіну з частотою серцевих скорочень за хвилину ($r = 0,64$), серомукоїдами ($r = 0,81$) та ФЖЄЛ; КП – з лейкоцитами крові ($r = 0,75$) та з анізоцитозом еритроцитів (RDW) ($r = 0,89$); еритроцитів (RBC) - з паличкоядерними нейтрофілами ($r = 0,27$), креатиніном

(r = 0,42), непрямим білірубіном (r = 0,18); середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH) - з ШОЕ (r = 0,22), лейкоцитами крові (r = 0,30), сечовиною (r = 0,33); ширини розподілу еритроцитів (RDW) - з еозинофілами крові (r = 0,89); середньої концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC) - з ШОЕ (r = 0,91), нейтрофілами крові (r = 0,99), моноцитами (r = 0,98); середнього значення об'єму еритроцитів (MCV) - з ШОЕ (r = 0,74) та віком пацієнтів (r = 0,92) (табл. 3.21).

Таблиця 3.21 – Істотні кореляційні зв'язки показників червоної крові з клінічно-лабораторними параметрами у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією

Складові кореляційного зв'язку		r	p
HBG	частота серцевих скорочень за хвилину	0,64	< 0,05
	серомукоїди	0,81	< 0,05
	ФЖЄЛ	0,46	< 0,05
КП	лейкоцити крові	0,75	< 0,05
RBC	паличкоядерні нейтрофіли, %	0,27	< 0,05
	креатинін, мкмоль/л	0,42	< 0,05
RDW	еозинофіли крові, %	0,89	< 0,05
MCH	ШОЕ, мм/год	0,22	< 0,05
	лейкоцити крові	0,30	< 0,05
	сечовина, мкмоль/л	0,33	< 0,05
MCHC	ШОЕ, мм/год	0,91	< 0,05
	сегментоядерні нейтрофіли крові, %	0,99	< 0,05
	моноцити крові, 10^9/л	0,98	< 0,01
	ПЧ	0,86	< 0,05
MCV	Вік	0,92	< 0,01
	ШОЕ, мм/год	0,74	< 0,05
	$ОФВ_1$	0,87	< 0,05

Лише у 12 ± 2,65 % пацієнтів анемія фігурувала у клінічному діагнозі, з них тільки у 3,33 % були проведені додаткові обстеження, в тому числі визначений рівень сироваткового феритину.

3.3 Особливості перебігу ХОЗЛ залежно від важкості анемії хронічного захворювання, насиченості еритроцитів гемоглобіном та розмірів еритроцитів

Серед клінічних показників зі збільшенням ступеня важкості АХЗ істотно зростали діастолічний артеріальний тиск (від 81,07 ± 1,25 до 87,56 ± 1,26 мм.рт.ст.; $p < 0,05$) та частота дихання за хвилину (від 23,03 ± 0,36 до 26,55 ± 0,67 за хв ; $p < 0,05$) (табл. 3.22). За показниками ФЗД між пацієнтами з різними ступенями важкості АХЗ не було виявлено відмінностей (табл. А3.1. додатку).

Таблиця 3.22 – Клінічні показники пацієнтів з ХОЗЛ залежно від ступеня важкості анемії (M ± m)

Показник	Ступені важкості анемії		
	I ступінь	II ступінь	III ступінь
Систолічний АТ, мм. рт.ст.	134,87 ± 1,98	132,19 ± 2,99	140,00 ± 3,84
Діастолічний АТ, мм. рт.ст.	81,07 ± 1,25[1]	87,56 ± 1,26[1]	83,46 ± 2,15
Пульс, уд/хв	87,68 ± 1,25	87,56 ± 1,26	92,69 ± 3,28
ЧСС, уд/хв	88,43 ± 2,78	87,82 ± 1,92	91,55 ± 3,11
ЧД, за хв	22,41 ± 0,60[2]	23,03 ± 0,36[3]	26,55 ± 0,67[2,3]
Sp O_2, %	94,07 ± 0,97	93,27 ± 0,80	91,63 ± 1,96
Ріст, см	170,11 ± 3,13	170,00 ± 2,38	171,50 ± 1,50
Маса тіла, кг	79,67 ± 6,53	69,00 ± 6,72	75,00 ± 5,00
ІМТ, %	27,68 ± 2,28	23,77 ± 1,91	25,48 ± 1,25

Примітка: [1-3] – різниця істотна ($p < 0,05$)

У пацієнтів з важчим ступенем АХЗ був більш виражений запальний процес за ШОЕ (26,75 ± 3,97 мм/год проти 18,38 ± 1,22 мм/год; $p < 0,05$) з істотно нижчим значенням рівня моноцитів, ніж в осіб I ступеня важкості АХЗ (2,67 ± 0,67 % проти 4,41 ± 0,31 %; 0,23 ± 0,05 10^9/л проти 0,36 ± 0,03 10^9/л; обидва $p < 0,05$) (табл. 3.23), що може вказувати також на зниження імунної реактивності.

Таблиця 3.23 – Відмінності лабораторних показників у пацієнтів з ХОЗЛ залежно від ступеня важкості анемії (M ± m)

Показник	Ступінь важкості анемії хронічного заворювання		
	I	II	III
Лейкоцити, 10^9/л	8,36 ± 0,39	8,39 ± 1,00	8,60 ± 0,31
Паличкоядерні нейтрофіли, %	8,29 ± 0,55	8,27 ± 1,06	8,67 ± 2,91
Паличкоядерні нейтрофіли, 10^9/л	0,71 ± 0,07	0,68 ± 0,10	0,75 ± 0,25
Сегментоядерні нейтрофіли, %	65,24 ± 0,86	66,40 ± 2,37	69,00 ± 4,58
Сегментоядерні нейтрофіли, 10^9/л	5,48 ± 0,29	5,54 ± 0,67	5,96 ± 0,62
Лімфоцити, %	20,64 ± 0,89	20,13 ± 1,37	19,00 ± 4,36
Лімфоцити, 10^9/л	1,66 ± 0,10	1,75 ± 0,28	1,61 ± 0,32
Еозинофіли, %	1,61 ± 0,18	1,47 ± 0,27	0,67 ± 0,67
Еозинофіли, 10^9/л	0,13 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,06 ± 0,06
Моноцити, %	4,41 ± 0,31[1]	3,75 ± 0,41	2,67 ± 0,67[1]
Моноцити, 10^9/л	0,36 ± 0,03[2]	0,31 ± 0,05	0,23 ± 0,05[2]
ШОЕ, мм/год	18,38 ± 1,22[3]	26,75 ± 3,97[3]	27,67 ± 6,49

Примітка: [1-3] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Пацієнтам з АХЗ важкого ступеня були притаманні істотно нижчі значення загального холестеролу (2,90 ± 0,38 ммоль/л проти 4,48 ± 0,54 ммоль/л та 4,13 ± 0,28 ммоль/л; обидва $p < 0,05$) та довший протромбіновий час (18,50 ± 0,50 с проти 16,85 ± 0,46 с; $p < 0,05$), що може свідчити про схильність до кровотеч (табл. 3.24).

Таблиця 3.24 – Біохімічні показники крові у пацієнтів з ХОЗЛ залежно від ступеня важкості анемії (M ± m)

Показник, одиниці	Ступені важкості анемії		
	I	II	III
Загальний холестерол, ммоль/л	4,14 ± 0,28[1]	4,48 ± 0,53[2]	2,90 ± 0,38[1,2]
Бета-ліпопротеїди, ммоль/л	38,09 ± 2,47	49,25 ± 7,87	36,00 ± 6,24
ПЧ, с	16,85 ± 0,46[3]	17,50 ± 0,53	18,50 ± 0,50[3]
ПІ, %	92,23 ± 2,14	91,87 ± 2,96	91,50 ± 2,50
Креатинін, мкмоль/л	89,09 ± 2,61	91,77 ± 2,98	93,43 ± 6,36
Сечовина, ммоль/л	6,86 ± 0,79	7,32 ± 0,78	14,03 ± 4,27
Відношення сечовина/ креатинін	8,01 ± 0,90	8,51 ± 1,06	14,78 ± 4,29
Серомукоїди, од	0,22 ± 0,03	0,22 ± 0,02	0,32 ± 0,07
СРБ, мг/л	9,33 ± 1,27	11,25 ± 2,25	-
Загальний білок, г/л	72,48 ± 1,11	65,07 ± 4,32	63,64 ± 6,58
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,09 ± 0,97	11,20 ± 0,97	17,21 ± 6,42
Прямий білірубін, мкмоль/л	5,70 ± 0,72	5,21 ± 0,35	7,99 ± 2,12
Непрямий білірубін, мкмоль/л	6,33 ± 0,62	5,99 ± 0,68	9,22 ± 4,45
АЛТ, од/л	17,55 ± 1,80	16,33 ± 2,06	31,39 ± 20,19
АСТ, од/л	25,24 ± 3,86	23,45 ± 3,03	24,85 ± 9,39
Фібриноген, г/л	4,77 ± 0,70	4,85 ± 0,77	4,10 ± 0,10
Глюкоза, ммоль/л	5,67 ± 0,31	4,73 ± 0,38	5,69 ± 0,77

Примітка: [1-3] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Встановлено певні особливості перебігу ХОЗЛ з АХЗ залежно від насичення еритроцитів гемоглобіном (МСНС). Так, у пацієнтів з ХОЗЛ та нормохромною анемією частка сегментоядерних нейтрофілів в периферійній крові була істотно меншою, порівняно з гіперхромною (64,51 ± 1,06 % проти 68,93 ± 1,54 %; $p < 0,05$), а лімфоцитів більшою (21,87 ± 1,15 % проти 17,00 ± 0,99 %; $p < 0,05$), тоді як між нормохромною та гіпохромною анемією суттєвих відмінностей не було знайдено (табл. 3.25).

Таблиця 3.25 – Загальний аналіз крові у пацієнтів з ХОЗЛ залежно від характеру анемії

Показник	Гіпохромна	Нормохромна	Гіперхромна
Лейкоцити, 10^9/л	7,81 ± 0,55	8,06 ± 0,43	9,41 ± 0,96
Паличкоядерні нейтрофіли, %	8,24 ± 0,97	7,76 ± 0,59	8,40 ± 0,90
Паличкоядерні нейтрофіли, 10^9/л	0,67 ± 0,09	0,68 ± 0,08	0,86 ± 0,14
Сегментоядерні нейтрофіли, %	64,79 ± 1,49	64,51 ± 1,06[1]	68,93 ± 1,54[1]
Сегментоядерні нейтрофіли, 10^9/л	5,38 ± 0,43	5,39 ± 0,32	6,93 ± 0,35
Лімфоцити, %	21,86 ± 1,37[3]	21,87 ± 1,15[2]	17,00 ± 0,99[2,3]
Лімфоцити, 10^9/л	1,73 ± 0,17	1,77 ± 0,14	1,66 ± 0,16
Еозинофіли, %	2,06 ± 0,23	2,42 ± 0,21	2,33 ± 0,44
Еозинофіли, 10^9/л	0,16 ± 0,02	0,19 ± 0,02	0,23 ± 0,05
Продовження Моноцити, %	4,03 ± 0,34	4,38 ± 0,39	4,27 ± 0,71
Моноцити, 10^9/л	0,32 ± 0,04	0,37 ± 0,04	0,38 ± 0,06
ШОЕ, мм/год	20,65 ± 2,05	18,06 ± 1,69	20,78 ± 2,95

Примітка: [1-3] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Показники функції зовнішнього дихання були суттєво гіршими у пацієнтів з нормохромною АХЗ, ніж за умов гіперхромного характеру анемії за ЖЄЛ (61,08 ± 2,18 % проти 69,41 ± 3,38 %; $p < 0,05$); ПОШ (35,78 ± 4,43 проти 58,46 ± 4,90 та 2,57 ± 0,30 проти 4,43 ± 0,79; $p < 0,05$); $МОШ_{25}$ (23,70 ± 3,69 проти 44,30 ± 0,35 та 2,05 ± 0,63 проти 3,24 ± 0,44; $p < 0,05$); $СОШ_{20-75}$ (30,23 ± 4,15 проти 49,50 ± 2,50 та 0,99 ± 0,21 проти 1,45 ± 0,07; $p < 0,05$), гіпохромна анемія у пацієнтів з ХОЗЛ за параметрами ФЗД істотно не відрізнялася від нормохромної, але була гіршою, ніж у пацієнтів з гіперхромною анемією за ПОШ, $МОШ_{25-50}$, $СОШ_{25-75}$, усі $p < 0,05$ (табл. 3.26).

Таблиця 3.26 – Показники спірометрії у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією залежно від характеру анемії

Показник	Гіпохромна	Нормохромна	Гіперхромна
ЖЄЛ, %	61,45 ± 2,42	61,08 ± 2,18[1]	69,41 ± 3,38[1]
ЖЄЛ, абс.	2,29 ± 0,12	1,87 ± 0,17	2,74 ± 0,51
ФЖЄЛ, %	69,83 ± 2,51	67,75 ± 2,32	71,60 ± 2,90
ФЖЄЛ, абс.	2,21 ± 0,17	2,11 ± 0,22	3,27 ± 0,97
$ОФВ_{1,}$ %	47,48 ± 2,20	49,91 ± 2,23	50,95 ± 3,13
$ОФВ_1$, абс.	1,39 ± 0,13	1,27 ± 0,16	2,12 ± 0,41
ІГ, %	70,13 ± 2,83	72,55 ± 2,59	71,93 ± 4,27
ІТ, %	69,50 ± 2,80	73,98 ± 2,58	71,93 ± 4,27
ПОШ, %	43,33 ± 1,92[2]	35,78 ± 4,43[3]	58,46 ± 4,90[2,3]
ПОШ, абс.	2,73 ± 0,02[4]	2,57 ± 0,30[5]	4,43 ± 0,79[4,5]
$МОШ_{25}$, %	30,74 ± 4,62[6]	23,70 ± 3,69[7]	44,30 ± 0,35[6,7]
$МОШ_{25}$, абс.	1,80 ± 0,39[8]	2,05 ± 0,63[9]	3,24 ± 0,44[8,9]
$МОШ_{50}$, %	33,94 ± 6,94[10]	28,92 ± 4,98	58,31 ± 13,33[10]

Продовження таблиці 3.26

1	2	3	4
$МОШ_{50}$, абс.	1,03 ± 0,11	1,11 ± 0,27	2,74 ± 1,09
$МОШ_{75}$, %	45,64 ± 7,70	55,78 ± 11,53	88,28 ± 23,19
$МОШ_{75}$, абс.	0,67 ± 0,04	0,76 ± 0,15	1,57 ± 0,77
$СОШ_{25-75}$, %	$31,25 \pm 5,54^{11}$	$30,23 \pm 4,15^{12}$	$49,50 \pm 2,50^{11,12}$
$СОШ_{25-75}$, абс.	$0,99 \pm 0,11^{13}$	$0,99 \pm 0,21^{14}$	$1,45 \pm 0,07^{13,14}$

Примітка: $^{1-14}$ – різниця істотна ($p < 0,05$)

За стандартними біохімічними показниками крові істотних відмінностей між анемічним синдромом з різною хромією не виявлено (табл. А.3.2 додатку).

Певні відмінності у перебігу ХОЗЛ з АХЗ були виявлені і за такою характеристикою анемії, як розмір еритроцитів. Зокрема, у пацієнтів з ХОЗЛ та нормоцитарною анемією був істотно більшим рівень паличкоядерних нейтрофілів, ніж в осіб з мікроцитозом (9,40 ± 1,25 % проти 4,75 ± 1,11 %, $p < 0,05$) (табл. А.3.3 додатку), істотно меншим був вміст непрямого білірубіну (4,00 ± 0,02 мкмоль/л проти 2,61 ± 0,01 мкмоль/л; $p < 0,05$) (табл. А.3.4 додатку) та вищим значення ФЖЄЛ (65,94 ± 4,05 % проти 55,78 ± 2,30 %; $p < 0,05$) (табл. А.3.5 додатку).

Висновки до розділу 3

Загалом у пацієнтів з ХОЗЛ АХЗ характеризувалась легким перебігом 82,00 ± 3,14 %, нормохромний (46,67 ± 4,07 %) нормоцитарний (5,33 ± 1,83 %) характер з нормальними середнім вмістом гемоглобіну в еритроциті (МСН в межах 30 пг) та середньою концентрацією гемоглобіну в еритроциті (МСНС в межах 34 г/л). Показники обміну заліза в обстежених пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ знаходились в нижніх межах норми рівні сироваткового заліза (8,21 ± 1,17 мкмоль/л), феритину (250,55 ± 40,14 нг/мл), трансферину (215,94 ± 15,82 мг/дл), ЗЗЗС (60,44 ± 5,03 мкмоль/л) та насичення трансферину залізом (14,13 ± 2,01 %), вітаміну B_{12} (252,50 ± 60,88 %).

Хворі на ХОЗЛ з АХЗ були істотно старшими (69,39 ± 0,98 рр. проти 63,90 ± 0,82 рр.; $p < 0,05$). АХЗ істотно частіше зустрічалася у чоловіків з ХОЗЛ, ніж у жінок (чоловіків 61,33 ± 3,98 % та 38,67 ± 3,98 % жінок; $p < 0,05$).

За умов АХЗ спостерігалось збільшення частоти більш важкого перебігу ХОЗЛ: IV ступінь важкості зустрічався істотно частіше (9,33 ± 2,37 % проти 3,44 ± 1,02 %, $p < 0,05$), частіше відносились до групи D, ніж до груп B та C. Ускладненням ХОЗЛ за умов АХЗ істотно частіше була дихальна недостатність IV ступеня (9,33 ± 2,37 % та 3,44 ± 1,02 %, $p < 0,05$). У пацієнтів I групи була істотно нижчою сатурація кисню (92,69 ± 0,80 % проти 96,00 ± 0,41 %, $p < 0,05$) більш виражений кашель (за ТОХ) та порушення діяльності вдома (3,13 ± 0,30 балів проти 2,13 ± 0,23 балів; $p < 0,05$) і поза домом (3,00 ± 0,38 балів проти 2,00 ± 0,33 балів; $p < 0,05$), були істотно нижчі показники ЖЄЛ (63,66 ± 1,62 % і 69,67 ± 0,99 %, $p < 0,05$) та ФЖЄЛ (52,47 ± 1,77 % та 55,34 ± 1,15 %, $p < 0,05$) та загальний холестерол (4,09 ± 0,23 ммоль/л та 5,96 ± 0,55 ммоль/л), бета-ліпопротеїди (40,28 ± 1,93 од. і 48,67 ± 2,01 од.) (обидва $p < 0,05$) були істотно нижчими.

Зі збільшенням ступеня важкості АХЗ істотно зростали діастолічний артеріальний тиск (від 81,07 ± 1,25 мм.рт.ст. до 87,56 ± 1,26 мм.рт.ст.; $p < 0,05$) та частота дихання (від 23,03 ± 0,36 за хв та 22,41 ± 0,60 за хв до 26,55 ± 0,67 за хв; $p < 0,05$). У пацієнтів з важчим ступенем АХЗ був більш виражений запальний процес за ШОЕ (26,75 ± 3,97 мм/год проти 18,38 ± 1,22 мм/год; $p < 0,05$) з істотно нижчим вмістом моноцитів (2,67 ± 0,67 % проти 4,41 ± 0,31 %; 0,23 ± 0,05 10^9/л проти 0,36 ± 0,03 10^9/л; обидва $p < 0,05$), нижчі значення загального холестеролу (2,90 ± 0,38 ммоль/л проти 4,48 ± 0,54 ммоль/л та 4,13 ± 0,28 ммоль/л; обидва $p < 0,05$) та довший протромбіновий час (18,50 ± 0,50 с проти 16,85 ± 0,46 с; $p < 0,05$).

У пацієнтів з ХОЗЛ та нормохромною анемією частка сегментоядерних нейтрофілів в периферійній крові була істотно меншою, порівняно з гіперхромною (64,51 ± 1,06 % проти 68,93 ± 1,54 %; $p < 0,05$), а лімфоцитів більшою (21,87 ± 1,15 % проти 17,00 ± 0,99 %; $p < 0,05$). Показники функції зовнішнього дихання були суттєво гіршими у пацієнтів з нормохромною АХЗ, ніж за умов гіперхромного характеру анемії за ЖЄЛ. Гіпохромна анемія у пацієнтів з ХОЗЛ за параметрами ФЗД не

відрізнялася від нормохромної, але була гіршою, ніж у пацієнтів з гіперхромною анемією за ПОШ, $МОШ_{25-50}$, $СОШ_{25-75}$, усі $p < 0,05$.

Основні положення положення цього розділу викладені у публцікаціях автора:

1. Радченко О.М., Федик О.В. Хронічне обструктивне захворювання легень та анемія (огляд літератури та власні дослідження). Практикуючий лікар. 2019;8(4):5-8.

2. Radchenko O.M., Fedyk O.V., Filipiuk A.L., Zenin V.V. Anemia of chronic disease (ACD) in the heart and respiratory failure: a comparative analysis. Polish Journal of Applied Sciences.2020;[Sl].5(2):26-29.doi:https://doi.org/10. 34668/ PJAS.2019.5.2.05.

3. Радченко О.М., Федик О.В. Поширеність поєднання хронічного обструктивного захворювання легень з анемією. “Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку”, присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої м. Харків, 11-12 квітня 2019 року. С.206.

4. Федик О.В. Вплив анемії на перебіг хронічного обструктивного захворювання легень та стан серцево-судинної системи. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» 15 листопада 2019 року. С.122.

5. Радченко О.М., Федик О.В. Хронічне обструктивне захворювання легень та анемія. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Пульмонологія та коморбідність» 28-29 березня 2019 року.

6. Федик О.В. Особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з анемією хронічної хвороби. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» березень-травень 2021 року. С.49-50.

РОЗДІЛ 4. АТИВНІСТЬ СИНДРОМІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА АНЕМІЄЮ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

Провідною патогенетичною ланкою виникнення АХЗ за умов ХОЗЛ можна вважати тривале запалення з активацією клітинних елементів крові та вивільненням цитокінів і хемокінів (IL-6, -10, -8, TNF-α), гама-інтерферону, адипокінінів (лептин), білків гострої фази (СРБ), загального фібриногену, сурфактантного протеїну D, сироваткового амілоїду А) [59; 61; 66; 69; 78; 94; 122; 139; 168]. Ендогенний інтоксикаційний синдром – патологічний стан, який розвивається майже при всіх хворобах, і за наявності АХЗ, як коморбідної патології у пацієнтів з ХОЗЛ, може змінювати патогенез та клінічну картину основної хвороби. Вивчення синдромів запалення та ендогенної інтоксикації відкриває шлях керування цими процесами та впливу на перебіг. Тому ми визначили активність системного запалення та СЕІ за сироватковими та інтегральними гематологічними маркерами.

4.1 Гематологічні та сироваткові маркери запалення

Аналізуючи запальні параметри периферійної крові у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ, ми виявили у них істотно вищі значення відносного вмісту паличкоядерних (5,48 ± 0,24 % проти 4,58 ± 0,18 %) та сегментоядерних (68,34 ± 0,78 % проти 64,15 ± 0,57 %) нейтрофілів та ШОЕ (19,09 ± 1,17 мм/год проти 14,18 ± 0,61 мм/год), усі $p < 0,05$ (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Маркери системного запалення периферійної крові у пацієнтів з ХОЗЛ і анемією та без неї (M ± m)

Показник, одиниці	I група	II група

Продовження таблиці 4.1

1	2	3
Лейкоцити, 10^9/л	8,20 ± 1,17	8,18 ± 0,18
Паличкоядерні нейтрофіли, %	5,48 ± 0,24[1]	4,58 ± 0,18[1]
Паличкоядерні нейтрофіли, 10^9/л	0,45 ± 0,05	0,37 ± 0,03
Сегментоядерні нейтрофіли, %	68,34 ± 0,78[2]	64,15 ± 0,57[2]
Сегментоядерні нейтрофіли, 10^9/л	5,60 ± 0,32	5,25 ± 0,19
ШОЕ, мм/год	19,09 ± 1,17[3]	14,18 ± 0,61[3]

Примітка: [1-3] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Активність синдрому запалення залежала від ступеня важкості (стадії GOLD) ХОЗЛ. У пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ максимальне нейтрофільне запалення з пригніченням лімфоцитарно-моноцитарної ланки виявилось за умов III - IV стадій ХОЗЛ, тоді як при I та II стадіях ХОЗЛ за GOLD ці процеси були менш вираженими. Це проявлялось вищими значеннями абсолютного вмісту лейкоцитів (9,02 ± 0,41 10^9/л (GOLD III) проти 7,33 ± 0,37 10^9/л (II) та 7,54 ± 0,50 10^9/л (IV)), сегментоядерних нейтрофілів (72,81 ± 0,91 % (III) та 71,18 ± 1,35 % (IV) проти 65,16 ± 1,08 % (II)) та меншими рівнями відносних вмістів лімфоцитів (17,53 ± 0,93 % (III) проти 22,18 ± 0,96 % (II)) та моноцитів (3,41 ± 0,29 % (III) проти 5,31 ± 0,44 % (II)) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 - Показники периферичної крові у пацієнтів з анемією залежно від стадії ХОЗЛ (M ± m)

Показник, одиниці	GOLD II	GOLD III	GOLD IV
Лейкоцити, 10^9/л	7,33 ± 0,37[1]	9,02 ± 0,41[1,2]	7,54 ± 0,50[2]
Сегментоядерні нейтрофіли, %	65,16 ± 1,08[3,4]	72,81 ± 0,91[3]	71,18 ± 1,35[4]
Лімфоцити, %	22,18 ± 0,96[5]	17,53 ± 0,93[5]	19,82 ± 1,06
Моноцити, %	5,31 ± 0,44[6,7]	3,41 ± 0,29[6,8]	2,00 ± 0,14[7,8]

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4
Еозинофіли, %	1,82 ± 0,22[9]	0,72 ± 0,18[9,10]	1,91± 0,44[10]
ШОЕ, мм/год	18,03 ± 1,89	20,55 ± 1,71	16,79 ± 2,69

Примітка: [1-10] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Також із зростанням ступеня важкості АХЗ спостерігалась ще більша активація нейтрофільного запалення та пригнічення лімфоцитарно-моноцитарної імунної ланки. Про це свідчили істотне збільшення кількості лейкоцитів (до 9,73 ± 0,74 10^9/л та 9,22 ± 0,52 10^9/л проти 7,39 ± 0,33 10^9/л при АХЗ легкого ступеня) переважно за рахунок сегментоядерних нейтрофілів (72,39 ± 0,96 % та 71,18 ± 1,35 % проти 65,88 ± 1,08 %) та зменшення відносної кількості лімфоцитів (з 21,70 ± 0,94 % до 17,89 ± 0,96 % та 19,46 ± 1,04 %) і моноцитів (з 5,17 ± 0,41 % до 3,43 ± 0,33 % та 2,00 ± 0,14 %), усі $p < 0,05$ (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 - Показники периферійної крові у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання залежно від ступеня її важкості (M ± m)

Показник, одиниці	Анемія легкого ступеня	Анемія середньої важкості	Анемія важка
Лейкоцити, 10^9/л	7,39 ± 0,33[1,2]	9,22 ± 0,52[1]	9,73 ± 0,74[2]
Паличкоядерні нейтрофіли, %	5,53 ± 0,37	5,54 ± 0,32	5,55 ± 0,43
Сегментоядерні нейтрофіли, %	65,88 ± 1,08[3,4]	72,39 ± 0,96[4]	71,18 ± 1,35[3]
Лімфоцити, %	21,70 ± 0,94[5,6]	17,89 ± 0,96[5]	19,46 ± 1,04[6]
Моноцити, %	5,17 ± 0,41[7,9]	3,43 ± 0,33[7,8]	2,00 ± 0,14[8,9]
Еозинофіли, %	1,73 ± 0,21[10]	0,75 ± 0,20[9,10]	1,82 ± 0,46[9]
ШОЕ, мм/год	18,21 ± 1,79	22,04 ± 1,94	17,95 ± 1,71

Примітка: [1-10] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Також були виявлені певні особливості активності запального процесу серед пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ залежно від статі: у жінок вона була вищою за лейкоцитами (8,92 ± 0,49 10^9/л проти 7,75 ± 0,31 10^9/л) та сегментоядерними нейтрофілами (71,89 ± 0,95 % проти 66,91 ± 0,98 %) з менш активною імунною відповіддю за рівнями лімфоцитів (18,39 ± 0,87 % проти 21,20 ± 0,84 %) та моноцитів (2,89 ± 0,33 % та 4,89 ± 0,36 %), усі $p < 0,05$ (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 - Показники периферійної крові у пацієнтів з анемією та ХОЗЛ залежно від статі (M ± m)

Показник, одиниці	Чоловіки, n = 92	Жінки, n = 58
Лейкоцити, 10^9/л	7,75 ± 0,31[1]	8,92 ± 0,49[1]
Паличкоядерні нейтрофіли, %	5,38 ± 0,32	5,71 ± 0,28
Сегментоядерні нейтрофіли, %	66,91 ± 0,98[2]	71,89 ± 0,95[2]
Лімфоцити, %	21,20 ± 0,84[3]	18,39 ± 0,87[3]
Моноцити, %	4,89 ± 0,36[4]	2,89 ± 0,33[4]
Еозинофіли, %	1,61 ± 0,18	1,11 ± 0,26
ШОЕ, мм/год	19,60 ± 1,62	18,23 ± 1,60

Примітка: [1-4] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Активність запалення також зростала з віком пацієнтів, що проявлялось більшою відносною кількістю сегментоядерних нейтрофілів та меншою відносною кількістю лімфоцитів, моноцитів та еозинофілів у похилому та літньому віці, ніж у середньому (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 - Показники крові у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією залежно від віку (M ± m)

Показник, одиниці	Середній вік, 44 – 59 рр.	Похилий вік, 60 – 74 рр.	Старечий вік, 75 – 90 рр.

Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4
Лейкоцити, 10^9/л	7,82 ± 0,75	8,09 ± 0,39	8,49 ± 0,43
Паличкоядерні нейтрофіли, %	5,64 ± 0,39	5,35 ± 0,41	5,60 ± 0,29
Сегментоядерні нейтрофіли, %	63,36 ± 1,52[1,3]	68,57 ± 1,11[1,2]	72,24 ± 1,04[2,3]
Лімфоцити, %	22,32 ± 1,55[4]	20,59 ± 0,96	18,32 ± 0,93[4]
Моноцити, %	6,05 ± 0,94[5]	4,41 ± 0,27[6]	2,60 ± 0,29[5,6]
Еозинофіли, %	2,64 ± 0,28[7]	1,08 ± 0,19[7]	1,24 ± 0,28
ШОЕ, мм/год	20,95 ± 3,45	19,18 ± 1,81	18,14 ± 1,61

Примітка: [1-7] – різниця істотна ($p < 0,05$

За кореляційним аналізом Пірсона, за умов ХОЗЛ та АХЗ відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів прямо асоціювалась з віком пацієнтів ($r = 0,38$: $p < 0,0001$), а відносне та абсолютне значення моноцитів обернено корелювали з гемоглобіном ($r = - 0,45$ та $r = - 0,33$; обидва $p < 0,0001$), тобто, збільшення важкості анемії супроводжувалося пригніченням моноцитарної відповіді на запалення.

Важливо, що показники активності запалення мали обернені кореляційні зв'язки з параметрами функції зовнішнього дихання: ШОЕ корелювало з ІТ ($r = - 0,58$; $p < 0,05$), $СОШ_{25-75}$ ($r = - 0,77$; $p < 0,01$), ПОШ ($r = - 0,69$; $p < 0,05$), $МОШ_{25}$ ($r = - 0,78$; $p < 0,01$) та $МОШ_{75}$ ($r = - 0,63$; $p < 0,05$); кількість лейкоцитів істотно асоціювалась з $СОШ_{25-75}$ ($r = - 0,69$; $p < 0,01$), ПОШ ($r = - 0,59$; $p < 0,05$), $МОШ_{25}$ ($r = - 0,66$; $p < 0,05$), $МОШ_{75}$ ($r = - 0,56$; $p < 0,05$), а вміст нейтрофілів - з $МОШ_{25}$ ($r = - 0,61$; $p < 0,05$) (рис. 4.1). Тобто, активація системного запалення у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ істотно корелює з погіршенням бронхіальної прохідності і, отже, з прогресуванням ХОЗЛ.

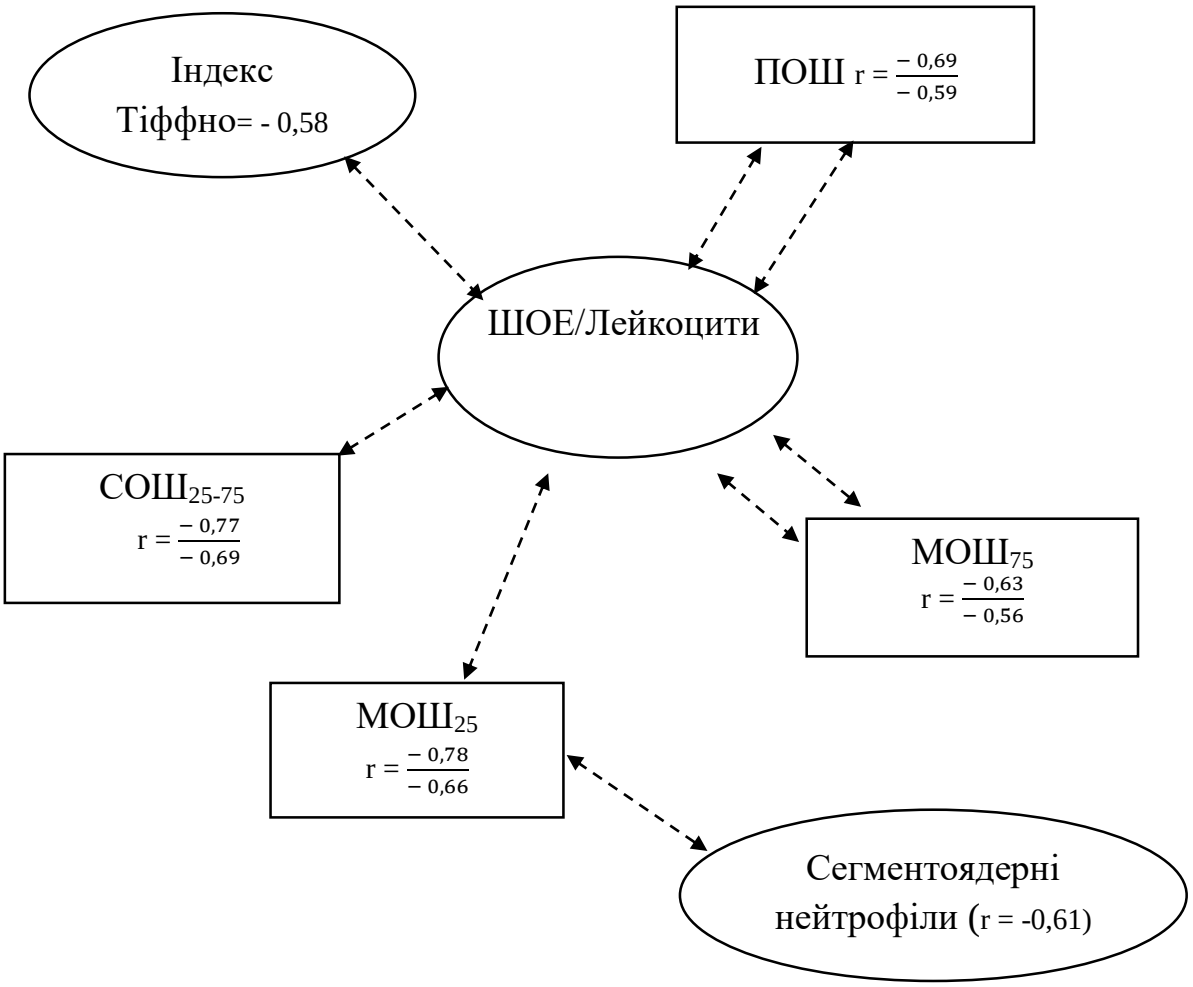

Рисунок 4.1 – Кореляційні зв'язки швидкості осідання еритроцитів, рівнів лейкоцитів та сегментоядерних нейтрофілів з параметрами функції зовнішнього дихання у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання

З сироваткових маркерів запалення для визначення його активності ми використали вміст високочутливого СРБ, загального фібриногену та серомукоїдів, які загалом були у 1,2 – 1,5 разів вищі за умов поєднання ХОЗЛ з АХЗ, хоча рівня істотності досягла різниця за рівнем загального фібриногену (4,87 ± 0,48 г/л проти 3,28 ± 0,13 г/л, $p < 0,05$) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 - Сироваткові маркери запалення у пацієнтів з ХОЗЛ з анемією та без анемії (M ± m)

Показник	Норма, одиниці	I група	II група
С-реактивний білок	2 – 3,1 мг/л	10,20 ± 1,20	8,18 ± 0,91
Загальний фібриноген	2 – 4,0 г/л	4,87 ± 0,48[1]	3,28 ± 0,13[1]
Серомукоїди	0,16 - 0,20 од.	0,50 ± 0,08	0,41 ± 0,03

Примітка: [1] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Таким чином, поєднаний перебіг ХОЗЛ з АХЗ супроводжувався більш вираженою активністю нейтрофільного запалення за паличкоядерними та сегментоядерними нейтрофілами, пришвидшенням ШОЕ, вищим вмістом загального фібриногену що зростало по мірі поглиблення АХЗ та важкості ХОЗЛ, було більш вираженим у жінок, ніж у чоловіків та в пацієнтів старшого віку. За кореляційним аналізом, збільшення лейкоцитів, ШОЕ, сегментоядерних нейтрофілів корелювали з погіршенням усіх швидкісних параметрів ФЗД.

4.2 Вираженість запалення за інтегральними гематологічними індексами

Для характеристики активності системного запалення ми розрахували 8 інтегральних гематологічних прозапальних маркерів: 1) індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ), 2) відношення лейкоцитів до швидкості осідання еритроцитів (Л/ШОЕ), 3) відношення нейтрофілів до ШОЕ (Н/ШОЕ), 4) відношення несегментоядерних нейтрофілів до ШОЕ (НН/ШОЕ), 5) відношення нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Лі), 6) відношення нейтрофілів до моноцитів (Н/М), 7) індекс активності запалення (ІАЗ), 8) інтегрований індекс запалення (ІІЗ).

Встановлено, що за умов ХОЗЛ з АХЗ були істотно вищі 6 із 8 індексів активності запалення: ІЗЛ (3,44 ± 0,15 проти 1,18 ± 0,15), Л/ШОЕ (15,07 ± 1,31 проти 11,73 ± 0,64), НН/ШОЕ (10,61 ± 0,88 проти 6,78 ± 0,60), Н/ШОЕ (145,13 ± 11,60 проти

98,60 ± 6,19), Н/Лі (4,21 ± 0,21 проти 3,24 ± 0,14), ІІЗ (24,20 ± 0,65 проти 21,54 ± 0,49), усі p < 0,05 (табл. 4.7), однак максимальні відмінності були за ІЗЛ (рис. 4.1).

Таблиця 4.7 – Інтегральні гематологічні маркери активності запалення у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання (M ± m, бали)

Показник	Норма	I група	II група
ІЗЛ	1,33 -1,67	3,44 ± 0,15[1]	1,18 ± 0,15[1]
Л/ШОЕ	1,10 -2,62	15,07 ± 1,31[2]	11,73 ± 0,64[2]
Н/ШОЕ	93,60	145,13 ± 11,60[3]	98,60 ± 6,19[3]
НН/ШОЕ	7,20	10,61 ± 0,88[4]	6,78 ± 0,60[4]
Н/Лі	1,34 -2,26	4,21 ± 0,21[5]	3,24 ± 0,14[5]
Н/М	10,52 -13,14	25,27 ± 1,75	23,13 ± 1,09
ІАЗ	1,00 -3,40	8,93 ± 1,31	6,88 ± 0,63
ІІЗ	5 – 17	24,20 ± 0,65[6]	21,54 ± 0,49[6]

Примітка: [1-6] – різниця істотна (p < 0,05)

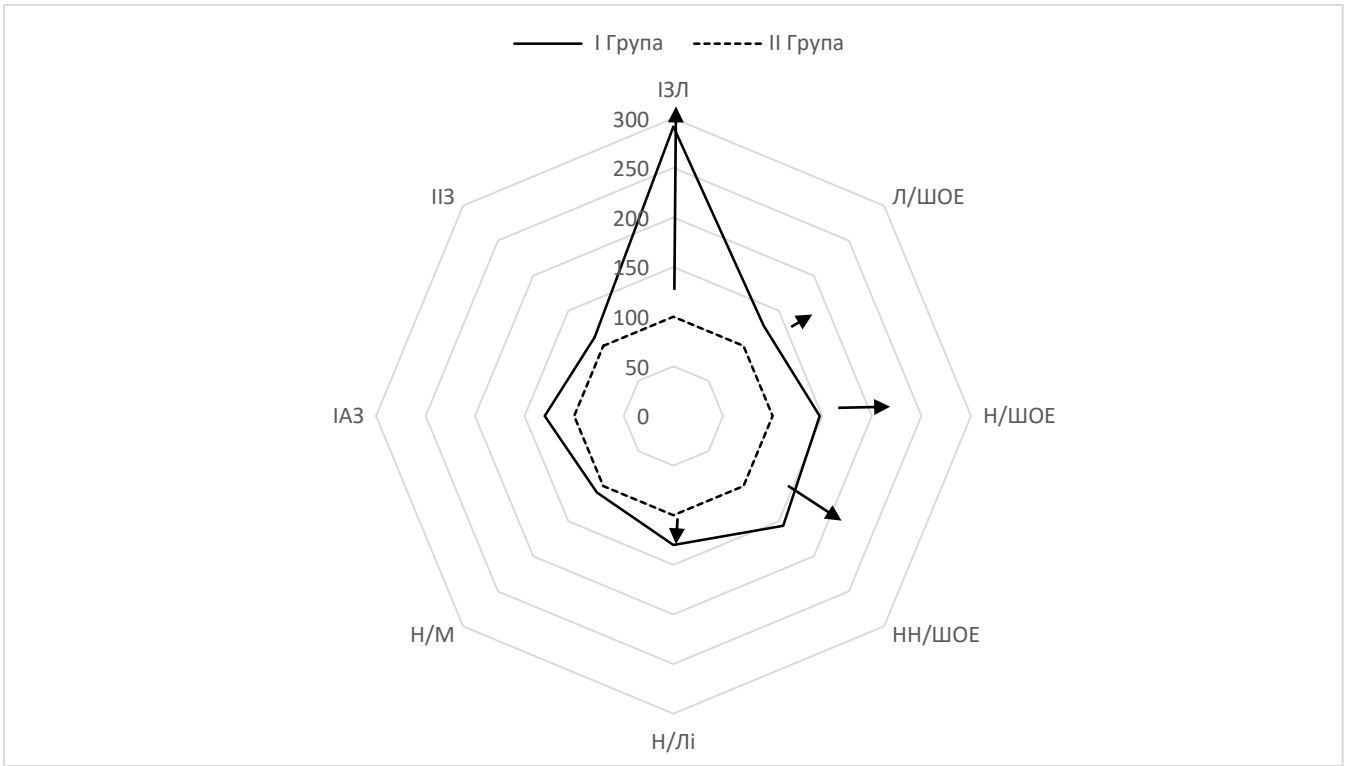

Рисунок 4.1 – Інтегральні маркери системного запалення у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання та без анемії

Залежно від ступеня важкості ХОЗЛ інтегральні гематологічні маркери активності запалення також змінювались. Вони були істотно вищими за умов GOLD III, ніж при GOLD II: ІЗЛ (4,20 ± 0,31 проти 2,93 ± 0,16), Н/Лі (5,12 ± 0,43 та 3,70 ± 0,24) та ІІЗ (27,35 ± 1,15 проти 22,70 ± 0,83), усі $p < 0,05$. Істотно більшими за умов GOLD IV, ніж GOLD II та GOLD III були Н/М (40,55 ± 3,98 проти 31,32 ± 3,65 та 18,91 ± 1,73) та ІЗЛ (3,76 ± 0,37 проти 2,93 ± 0,16), а ІІЗ за умов GOLD IV був суттєво меншим, ніж при GOLD III (22,21 ± 1,16 проти 27,35 ± 1,15), усі $p < 0,05$ (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 - Гематологічні індекси запалення у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання залежно від ступеня важкості ХОЗЛ (M ± m, бали)

Показник	GOLD II	GOLD III	GOLD IV
Л/ШОЕ	13,87 ± 2,19	18,12 ± 1,88	12,96 ± 1,96
Н/ШОЕ	135,35 ± 15,08	168,94 ± 23,22	137,75 ± 26,87
НН/ШОЕ	10,39 ± 1,21	11,64 ± 1,56	9,35 ± 2,30
Н/М	18,91 ± 1,73[1,3]	31,32 ± 3,65[1,2]	40,55 ± 3,98[2,3]
Н/Лі	3,70 ± 0,24[4]	5,12 ± 0,43[4]	4,09 ± 0,47
ІАЗ	8,27 ± 1,19	10,97 ± 3,87	7,38 ± 1,38
ІІЗ	22,70 ± 0,83[5]	27,35 ± 1,15[5,6]	22,21 ± 1,16[6]
ІЗЛ	2,93 ± 0,16[7,8]	4,20 ± 0,31[7]	3,76 ± 0,37[8]

Примітка: [1-8] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Величина інтегральні гематологічних маркерів запалення також залежала від ступеня важкості АХЗ. При важкій анемії на відміну від анемії середньої важкості істотно меншими були індекси Л/ШОЕ (11,80 ± 1,46 проти 19,30 ± 2,20) та ІІЗ (22,21 ± 1,16 проти 27,32 ± 1,13). При АХЗ середньої важкості на відміну від пацієнтів з

легким ступенем анемії істотно більшими були значення Н/М (31,87 ± 4,12 проти 19,50 ± 1,68), Н/Лі (4,88 ± 0,39 проти 3,91 ± 0,28), ІІЗ (27,32 ± 1,13 проти 23,06 ± 0,85) та ІЗЛ (4,02 ± 0,27 проти 3,10 ± 0,20), ніж у пацієнтів з легким ступенем анемії, усі $p < 0,05$ (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 - Гематологічні індекси запалення у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання залежно від ступеня важкості анемії (M ± m, бали)

Показник	Анемія легка	Анемія середньої важкості	Анемія важка
Л/ШОЕ	14,40 ± 2,04	19,30 ± 2,20[1]	11,80 ± 1,46[1]
Н/ШОЕ	142,87 ± 15,40	154,38 ± 22,64	137,75 ± 26,87
НН/ШОЕ	10,88 ± 1,20	10,54 ± 1,52	9,35 ± 2,30
Н/М	19,50 ± 1,68[2]	31,87 ± 4,12[2]	40,55 ± 3,98
Н/Лі	3,91 ± 0,28[3]	4,88 ± 0,39[3]	4,09 ± 0,47
ІАЗ	8,09 ± 1,14	11,78 ± 4,35	7,38 ± 1,38
ІІЗ	23,06 ± 0,85[4]	27,32 ± 1,13[4,5]	22,21 ± 1,16[5]
ІЗЛ	3,10 ± 0,20[6]	4,02 ± 0,27[6]	3,76 ± 0,37

Примітка: [1-6] – різниця істотна ($p < 0,05$)

У сучасній літературі багато уваги приділяється діагностино-прогностичному значенню індексу Н/Лі. Ми виявили, що наявність супутньої АХЗ у пацієнтів з ХОЗЛ істотно впливала на значення Н/Лі, збільшуючи його: 4,21 ± 0,21 vs 3,24 ± 0,14; $p < 0,05$. Також спостерігалась тенденція до зростання Н/Лі залежно від важкості АХЗ: від 3,91 ± 0,28 при анемії легкого ступеня до 4,88 ± 0,39 при анемії середньої важкості, $p < 0,05$. Крім того, у всіх групах ХОЗЛ по GOLD за умов наявності АХЗ індекс Н/Лі завжди був більшим, ніж у пацієнтів без анемії (група В: 4,19 ± 0,40 vs 3,28 ± 0,24, $p > 0,05$; група С: 3,99 ± 0,39 vs 2,96 ± 0,15, $p < 0,05$; група D: 5,71 ± 0,81 vs 3,78 ± 0,31, $p < 0,05$). Тобто, індекс Н/Лі має вагоме діагностично-прогностичне значення і у пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ з АХЗ.

Інтегральні гематологічні індекси мали певні гендерні особливості. Так, у жінок з ХОЗЛ та АХЗ істотно більшими були індекс зсуву лейкоцитів, інтегрований індекс запалення та відношення нейтрофілів до моноцитів (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 - Гематологічні індекси запалення у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією залежно від статі (M ± m, бали)

Показник	Чоловіки	Жінки
Н/ШОЕ	146,98 ± 14,82	140,68 ± 17,36
НН/ШОЕ	10,73 ± 1,09	10,33 ± 1,47
Н/М	20,93 ± 1,71[1]	36,95 ± 3,73[1]
Н/Лі	4,03 ± 0,26	4,65 ± 0,35
ІАЗ	7,88 ± 1,03	11,46 ± 3,71
ІІЗ	23,35 ± 0,76[2]	26,40 ± 1,17[2]
ІЗЛ	3,21 ± 0,18[3]	3,99 ± 0,27[3]
Н/ШОЕ	146,98 ± 14,82	140,68 ± 17,36

Примітка: [1-3] – різниця істотна ($p < 0,05$)

З віком пацієнтів інтегральні показники запалення також збільшувались: індекс Н/М був істотно більшим у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ старечого віку, ніж середнього та похилого (38,05 ± 3,71 (75-89 рр.) та 21,26 ± 1,91 (60-74 рр.) проти 19,66 ± 3,51 (44-59 рр.), $p_{1-2,1-3} < 0,05$); ІІЗ - у старечому віці, ніж у похилому (26,41 ± 1,27) проти 23,26 ± 0,86, $p < 0,05$); ІЗЛ - в похилому та старечому віці, ніж у середньому (4,09 ± 0,30 (75-89 рр.) та 3,42 ± 0,22 (60-74 рр.) проти 2,73 ± 0,20 (44-59 рр.), $p_{1-3,2-3} < 0,05$) (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 - Гематологічні індекси запалення у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання залежно від віку (M ± m, бали)

Показник	Середній вік, 44 – 59 рр.	Похилий вік, 60 – 74 рр.	Старечий вік, 75 – 90 рр.

Продовження таблиці 4.11

1	2	3	4
Л/ШОЕ	18,69 ± 5,16	15,80 ± 1,87	14,25 ± 1,43
Н/ШОЕ	148,73 ± 27,20	146,55 ± 17,40	139,41 ± 17,49
НН/ШОЕ	12,25 ± 2,18	10,08 ± 1,21	10,13 ± 1,5
Н/М	19,66 ± 3,51[2]	21,26 ± 1,91[1]	38,05 ± 3,71[1,2]
Н/Лі	3,61 ± 0,41	4,22 ± 0,31	4,71 ± 0,39
ІАЗ	6,32 ± 0,88	8,79 ± 1,45	11,47 ± 3,98
ІІЗ	23,80 ± 1,44	23,26 ± 0,86[3]	26,41 ± 1,27[3]
ІЗЛ	2,73 ± 0,20[4,5]	3,42 ± 0,22[4]	4,09 ± 0,30[5]

Примітка: [1-5]– різниця істотна ($p < 0,05$)

За проведеним кореляційним аналізом, значення інтегральних гематологічних індексів істотно корелювали не тільки з клітинами крові. Зокрема, ІЗЛ мав прямий кореляційний зв'язок з вмістом серомукоїдів ($r = 0,65$, $p < 0,05$). Важливо, що інтегральні гематологічні індекси істотно обернено корелювали з швидкісними показниками ФЗД. Так, були встановлені зв'язки відношення Л/ШОЕ з ІТ ($r = - 0,60$, $p < 0,05$), $СОШ_{25-75}$ ($r = - 0,85$, $p < 0,001$), ПОШ ($r = - 0,71$, $p < 0,01$), $МОШ_{25}$ ($r = - 0,84$, $p < 0,001$), $МОШ_{75}$ ($r = - 0,65$, $p < 0,05$) (рис. 4.2).

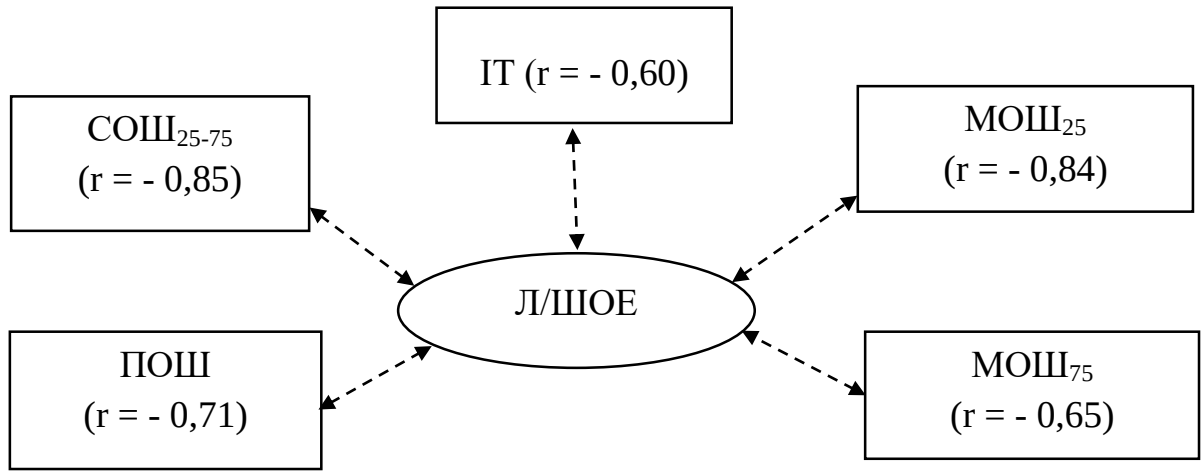

Рисунок 4.2 – Кореляційні зв'язки індексу Л/ШОЕ з параметрами функції зовнішнього дихання у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання

Відношення Н/ШОЕ обернено корелювало з ІТ (r = - 0,61, p < 0,05), $СОШ_{25-75}$ (r = - 0,82, p < 0,01), ПОШ (r = - 0,68, p < 0,05), $МОШ_{25}$ (r = - 0,82, p < 0,001), $МОШ_{75}$ (r = - 0,65, p < 0,05), а інтегральний індекс НН/ШОЕ - з $СОШ_{25-75}$ (r = - 0,76, p < 0,01), ПОШ (r = - 0,63, p < 0,05), $МОШ_{25}$ (r = - 0,76, p < 0,05) та $МОШ_{75}$ (r = - 0,65, p < 0,05) (рис. 4.3).

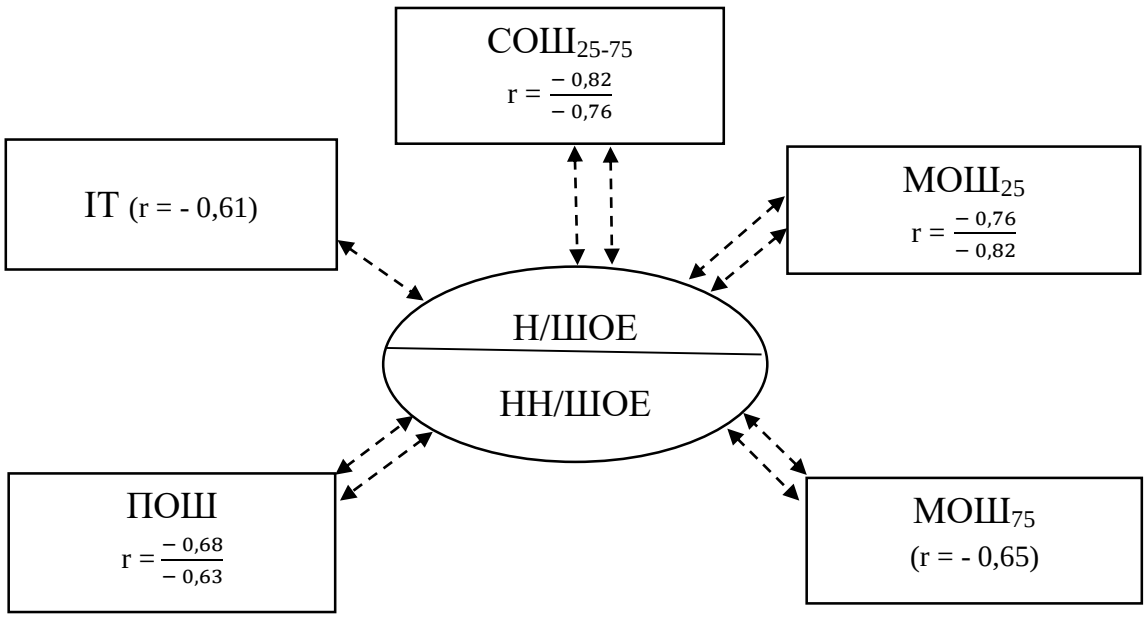

Рисунок 4.3 – Кореляційні зв'язки відношень Н/ШОЕ та НН/ШОЕ з параметрами функції зовнішнього дихання у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання

Таким чином, істотно вищі значення інтегральних гематологічних маркерів активності запалення за умов АХЗ (ІЗЛ, Л/ШОЕ, Н/ШОЕ, НН/ШОЕ, Н/Лі, ІІЗ) підтверджують більш виражений запальний процес, який ще більше активується по мірі збільшення важкості ХОЗЛ та АХЗ, був більш виражений у жінок та

збільшувався з віком. Зростання інтегральних гематологічних індексів істотно корелювало з погіршенням бронхіальної прохідності та серомукоїдами.

4.3 Вираженість синдрому ендогенної інтоксикації

Для оцінки вираженості синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ) було використано рівні креатиніну, сечовини, відношення сечовина/креатинін, вміст білірубіну (зростання) та три інтегральні гематологічні маркери маркери ендогенної інтоксикації: індекс реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН), лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), ядерний індекс інтоксикації (ЯІІ).

Встановлено, що про більш виражену ендогенну інтоксикацію у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ свідчили істотно більші значення креатиніну (97,08 ± 2,56 мкмоль/л проти 84,25 ± 1,89 мкмоль/л), загального білірубіну (13,00 ± 1,58 мкмоль/л проти 8,65 ± 0,62 мкмоль/л) та ЛІІ (3,22 ± 0,15 проти 2,93 ± 0,13), усі $p < 0,05$ (табл. 4.12).

Таблиця 4.12 - Параметри ендогенної інтоксикації у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання та без неї (M ± m, бали)

Показник	Норма	I група	II група
Креатинін, мкмоль/л	80 - 115	97,08 ± 2,56[1]	84,25 ± 1,89[1]
Сечовина, ммоль/л	2,4 - 8,3	7,68 ± 0,59	10,01 ± 1,83
Сечовина/креатинін	25 - 40	65,79 ± 6,71	83,06 ± 8,27
Загальний білірубін, мкмоль/л	5 - 20	13,00 ± 1,58[2]	8,65 ± 0,62[2]
ІРВН	8,50 - 12,70	29,32 ± 2,29	32,08 ± 2,90
ЛІІ	0,30 - 1,50	3,22 ± 0,15[3]	2,93 ± 0,13[3]
ЯІІ	0,05 - 0,10	0,15 ± 0,01	0,07 ± 0,003

Примітка: [1-3]– різниця істотна ($p < 0,05$)

Вираженість СЕІ зростала по мірі збільшення важкості ХОЗЛ за GOLD в осіб з АХЗ. Так, серед пацієнтів з GOLD III та АХЗ та вираженість ендогенної інтоксикації була більша, ніж у пацієнтів з GOLD II за значенням ЛІІ (4,02 ± 0,30 проти 2,72 ± 0,16; $p < 0,05$), тоді як ЯІІ зменшувався по мірі прогресування важкості ХОЗЛ (0,17 ± 0,01; 0,12 ± 0,01; 0,10 ± 0,01; $p_{1-2,1-3,2-3} < 0,05$) (табл. 4.13).

Таблиця 4.13 - Гематологічні індекси ендогенної інтоксикації у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією залежно від ступеня ХОЗЛ (M ± m, бали)

Показник	GOLD II	GOLD III	GOLD IV
ІРВН	29,40 ± 3,25	27,48 ± 3,51	34,21 ± 7,23
ЛІІ	2,72 ± 0,16[1]	4,02 ± 0,30[1]	3,39 ± 0,35
ЯІІ	0,17 ± 0,01[2,3]	0,12 ± 0,01[2,4]	0,1 ± 0,01[3,4]

Примітка: [1-4]– різниця істотна ($p < 0,05$)

Ендогенна інтоксикація також залежала від ступеня важкості АХЗ. Вона виявилась більш вираженою у пацієнтів з середньою важкістю анемії, ніж з легкою за значенням ЛІІ (3,83 ± 0,25 проти 2,89 ± 0,20, $p < 0,05$), а ЯІІ зі зростанням важкості АХЗ зменшувався (0,17 ± 0,01; 0,13 ± 0,01 та 0,10 ± 0,01; $p_{1-2,1-3,2-3} < 0,05$) (табл. 4.14).

Таблиця 4.14 - Гематологічні індекси ендогенної інтоксикації у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання залежно від ступеня важкості анемічного синдрому (M ± m, бали)

Показник	Анемія легка	Анемія середньої важкості	Анемія важка
ІРВН	29,67 ± 3,19	26,65 ± 3,39	34,21 ± 7,23
ЛІІ	2,89 ± 0,20[1]	3,83 ± 0,25[1]	3,39 ± 0,35
ЯІІ	0,17 ± 0,01[2,3]	0,13 ± 0,01[2,4]	0,10 ± 0,01[3,4]

Примітка: [1-4]– різниця істотна (< 0,05)

У жінок з ХОЗЛ та АХЗ, порівняно з чоловіками, істотно більшою була вираженість СЕІ за значеннями ЛІІ (2,99 ± 0,18 проти 3,76 ± 0,26) зі зменшенням ЯІІ (0,12 ± 0,01 проти 0,16 ± 0,01), обидва $p < 0,05$ (табл. 4.15).

Таблиця 4.15 - Гематологічні індекси ендогенної інтоксикації у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання залежно від статі (M ± m)

Показник	Чоловіки, n = 92	Жінки, n = 58
ІРВН	29,10 ± 2,91	29,86 ± 3,43
ЛІІ	2,99 ± 0,18[1]	3,76 ± 0,26[1]
ЯІІ	0,16 ± 0,01[2]	0,12 ± 0,01[2]

Примітка: [1-2]– різниця істотна ($p < 0,05$)

Гематологічні параметри ендогенної інтоксикації у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ мали певні залежності від віку пацієнтів. З віком, зокрема, зростало значення ЛІІ (2,41 ± 0,18; 3,27 ± 0,22 та 3,83 ± 0,29, $p_{1-2,1-3} < 0,05$) та зменшувалися рівні ЯІІ (0,19 ± 0,02; 0,15 ± 0,01 та 0,12 ± 0,01, $p_{1-3,2-3} < 0,05$) (табл. 4.16).

Таблиця 4.16 - Гематологічні індекси ендогенної інтоксикації у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання залежно від віку (M ± m)

Показник	Середній вік, 44 – 59 рр.	Похилий вік, 60 – 74 рр.	Старечий вік, 75 – 90 рр.
ІРВН	33,59 ± 4,37	26,60 ± 3,52	31,10 ± 3,75
ЛІІ	2,41 ± 0,18[1,2]	3,27 ± 0,22[1]	3,83 ± 0,29[2]
ЯІІ	0,19 ± 0,02[3]	0,15 ± 0,01[4]	0,12 ± 0,01[3, 4]

Примітка: [1-4]– різниця істотна ($p < 0,05$)

За кореляційним аналізом, інтегральні гематологічні індекси СЕІ прямо корелювали з індексами запалення. Виявлені зв'язки ІРВН з Н/Лі ($r = 0,37$, $p < 0,0002$), ІАЗ ($r = 0,25$, $p < 0,02$), ІІЗ ($r = 0,32$, $p < 0,002$), ІЗЛ ($r = 0,35$, $p < 0,0005$), а ЛІІ - з Н/М

(r = 0,56, p < 0,0001), Н/Лі (r = 0,94, p < 0,0001), ІІЗ (r = 0,64, p < 0,0001), ІЗЛ (r = 0,98, p < 0,0001); ІРВН - з ІЗЛ (r = 0,35, p < 0,0005) та ЛІІ - з ІЗЛ (r = 0,98, p < 0,0001), а Н/Лі з ІАЗ (r = 0,36; p < 0,05), ІЗЛ (r = 0,93; p < 0,001).

Важливо, що показники СЕІ обернено корелювали з параметрами ФЗД. Так, рівень креатиніну мав низку обернених кореляційних зв'язків з швидкісними показниками: $ОФВ_1$/ФЖЄЛ (r = - 0,94, p < 0,001), $СОШ_{25-75}$ (r = - 0,76, p < 0,01), ПОШ (r = - 0,65, p < 0,05), $МОШ_{75}$ (r = - 0,78, p < 0,01). Вміст сечовини корелював з $ОФВ_1$ (r = - 0,67, p < 0,05), $ОФВ_1$/ФЖЄЛ (r = - 0,83, p < 0,01), ІТ (r = - 0,61, p < 0,05), $СОШ_{25-75}$ (r = - 0,91, p < 0,001), ПОШ (r = - 0,77, p < 0,01), $МОШ_{25}$ (r = - 0,82, p < 0,01), $МОШ_{75}$ (r = - 0,79, p < 0,01) та прямо з інтегральними індексами активності запалення: Л/ШОЕ (r = 0,44, p < 0,01), Н/ШОЕ (r = 0,41, p < 0,05) (табл. 4.17). Загальний білірубін мав обернений кореляційний зв'язок з ІТ (r = - 0,41, p < 0,05), тобто несприятливим для пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та АХЗ є збільшення загального білірубіну, що власне і є свідченням СЕІ.

Таблиця 4.17 – Істотні кореляційні зв'язки основних показників ендогенної інтоксикації з параметрами функції зовнішнього дихання у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання

Другі складові кореляційного зв'язку	r	p
1	2	3
Креатинін		
$ОФВ_1$/ФЖЄЛ	- 0,94	< 0,001
$СОШ_{25-75}$	- 0,76	< 0,01
ПОШ	- 0,65	< 0,05
$МОШ_{75}$	- 0,78	< 0,01
Сечовина		
$ОФВ_1$	- 0,67	< 0,05
$ОФВ_1$/ФЖЄЛ	- 0,83	< 0,01

Продовження таблиці 4.17

1	2	3
$СОШ_{25-75}$	- 0,91	< 0,001
ПОШ	-0,77	< 0,01
$МОШ_{25}$	- 0,82	< 0,01
$МОШ_{75}$	- 0,79	< 0,01
Індекс імунної реактивності		
$МОШ_{25}$	0,60	0,03
$МОШ_{50}$	0,60	0,03
Відношення лімфоцитів до моноцитів		
$МОШ_{50}$	0,56	0,04

Отже, перебіг ХОЗЛ у поєднанні з АХЗ супроводжувався більш вираженим синдромом ендогенної інтоксикації за значеннями ЛІІ, рівнями креатиніну та білірубіну. За кореляційним аналізом, зростання вираженості СЕІ корелювало з погіршенням швидкісних показників ФЗД (креатинін – з $ОФВ_1$/ФЖЄЛ ($r = - 0,94$, $p < 0,001$), $СОШ_{25-75}$ ($r = - 0,76$, $p < 0,01$), ПОШ ($r = - 0,65$, $p < 0,05$), $МОШ_{75}$ ($r = - 0,78$, $p < 0,01$)); сечовина – з $ОФВ_1$ ($r = - 0,67$, $p < 0,05$), $ОФВ_1$/ФЖЄЛ ($r = - 0,83$, $p < 0,01$), ІТ ($r = - 0,61$, $p < 0,05$), $СОШ_{25-75}$ ($r = - 0,91$, $p < 0,001$), ПОШ ($r = - 0,77$, $p < 0,01$), $МОШ_{25}$ ($r = - 0,82$, $p < 0,01$) та $МОШ_{75}$ ($r = - 0,79$, $p < 0,01$).

4.4 Активність імунного запалення за гематологічними показниками

Активність імунного запалення у пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та АХЗ ми оцінили за вмістом лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів та низкою інтегральних гематологічних маркерів: 1) індекс імунної реактивності (ІІР), 2) індекс алергізації (ІАл), 3) лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛіГІ), 4) відношення лімфоцитів до моноцитів (Лі/М), 5) відношення лімфоцитів до еозинофілів (Лі/Е).

Встановлено, що серед пацієнтів з поєднаною патологією відносний (20,40 ± 0,66 % проти 24,87 ± 0,57 %) та абсолютний (1,67 ± 0,09 10^9/л проти 2,03 ± 0,07 10^9/л) вмісти лімфоцитів і еозинофілів (1,47 ± 0,15 % проти 2,52 ± 0,17 % та 0,12 ± 0,01 10^9/л проти 0,21 ± 0,02 10^9/л) були істотно нижчими, усі $p < 0,05$ (табл. 4.1). Також усі інтегральні гематологічні маркери неспецифічної та імунної реактивності, окрім Лі/Е, за умов супутньої АХЗ були суттєво меншими, ніж у пацієнтів без АХЗ (ІІР: 7,17 ± 0,51 проти 9,14 ± 0,51; ІАл: 0,60 ± 0,03 проти 0,85 ± 0,03; ЛіГІ: 2,81 ± 0,12 проти 3,66 ± 0,12; Лі/М: 6,75 ± 0,49 проти 8,45 ± 0,50), усі $p < 0,05$ (табл. 4.18).

Таблиця 4.18 - Гематологічні показники неспецифічної та імунної реактивності у хворих на ХОЗЛ з анемією хронічного захворювання та без неї (M ± m)

Показник	Норма	I група	II група
Лімфоцити, %	20 -35	20,40 ± 0,66[1]	24,87 ± 0,57[1]
Лімфоцити, 10^9/л	1,5 – 2,8	1,67 ± 0,09[2]	2,03 ± 0,07[2]
Моноцити, %	3 - 8	4,32 ± 0,29	3,94 ± 0,14
Моноцити, 10^9/л	0,2 – 0,55	0,35 ± 0,03	0,32 ± 0,02
Еозинофіли, %	1 - 4	1,47 ± 0,15[3]	2,52 ± 0,17[3]
Еозинофіли, 10^9/л	0,1 – 0,3	0,12 ± 0,01[4]	0,21 ± 0,02[4]
ІІР	8,20 - 8,66	7,17 ± 0,51[5]	9,14 ± 0,51[5]
ІАл	0,79 - 1,08	0,60 ± 0,03[6]	0,85 ± 0,03[6]
ЛіГІ	4,19 - 4,93	2,81 ± 0,12[7]	3,66 ± 0,12[7]
Лі/М	4,75 - 5,93	6,75 ± 0,49[8]	8,45 ± 0,50[8]
Лі/Е	7,47 - 9,99	11,37 ± 0,77	11,73 ± 0,79

Примітка: [1-8] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Зі збільшенням важкості ХОЗЛ за GOLD у пацієнтів з супутньою АХЗ імунна реактивність ще більше пригнічувалась. У пацієнтів з GOLD III у порівнянні з пацієнтами з GOLD II істотно більшими були індекси ЛіГІ (3,18 ± 0,18 проти 2,27 ± 0,15) та ІАл (0,68 ± 0,04 проти 0,43 ± 0,03), а у пацієнтів з GOLD IV – менший ЛіГІ (2,56 ± 1,16 проти 3,18 ± 0,18) та істотно вищі ІІР (11,49 ± 1,17 проти 6,42 ± 0,66) та

Лі/М (10,52 ± 1,13 проти 5,98 ± 0,61), усі $p < 0,05$. Серед пацієнтів з ХОЗЛ GOLD IV та АХЗ істотно більшими, ніж з GOLD III були ІІР (11,49 ± 1,17 проти 6,67 ± 0,88) та Лі/М (10,52 ± 1,13 проти 6,77 ± 0,89), обидва $p < 0,05$ (табл. 4.19).

Таблиця 4.19 - Гематологічні індекси неспецифічної та імунної реактивності у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією залежно від ступеня ХОЗЛ (M ± m)

Показник	GOLD II	GOLD III	GOLD IV
ІІР	$6,42 \pm 0,66^{1}$	$6,97 \pm 0,88^{2}$	$11,49 \pm 1,17^{1,2}$
ЛіГІ	$3,18 \pm 0,18^{3,4}$	$2,27 \pm 0,15^{3}$	$2,56 \pm 0,16^{4}$
ІАл	$0,68 \pm 0,04^{7}$	$0,43 \pm 0,03^{7}$	0,63 ± 0,07
Лі/М	$5,98 \pm 0,61^{8}$	$6,77 \pm 0,89^{9}$	$10,52 \pm 1,13^{8,9}$
Лі/Е	10,63 ± 0,96	12,64 ± 1,67	12,40 ± 1,98

Примітка: $^{1\text{-}9}$– різниця істотна ($p < 0,05$)

Важкість супутньої АХЗ також впливала на вираженість активності імунного запалення. Так, у пацієнтів з АХЗ середнього ступеня важкості, у порівнянні з АХЗ легкого ступеня істотно більшим був ІІР (7,30 ± 0,99 проти 6,30 ± 0,62), але меншим ЛіГІ (2,32 ± 0,15 проти 3,10 ± 0,18), обидва $p < 0,05$. У пацієнтів з ХОЗЛ та важкою АХЗ у порівнянні з пацієнтами з АХЗ легкого та середнього ступенів важкості істотно вищими були індекси ІІР (11,49 ± 1,17 проти 7,30 ± 0,99 та 6,30 ± 0,62) та Лі/М (10,52 ± 1,13 проти 7,09 ± 1,00 та 5,88 ± 0,58), але меншим було значення ЛіГІ (2,56 ± 0,16 проти 3,10 ± 0,18), усі $p < 0,05$ (табл. 4.20).

Таблиця 4.20 - Гематологічні індекси неспецифічної та імунної реактивності у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання залежно від ступеня її важкості (M ± m)

Показник	Анемія легка	Анемія середньої важкості	Анемія важка
ІІР	$6,30 \pm 0,62^{1}$	$7,30 \pm 0,99^{2}$	$11,49 \pm 1,17^{1,2}$

Продовження таблиці 4.20

1	2	3	4
ЛіГІ	3,10 ± 0,18[3,4]	2,32 ± 0,15[3]	2,56 ± 0,16[4]
ІАл	0,66 ± 0,04	0,44 ± 0,03	0,63 ± 0,07
Лі/М	5,88 ± 0,58[5]	7,09 ± 1,00[6]	10,52 ± 1,13[5,6]
Лі/Е	11,05 ± 0,97	11,58 ± 1,66	12,40 ± 1,98

Примітка: [1-6]– різниця істотна ($p < 0,05$)

Стать пацієнтів також впливала на показники імунної реактивності. Істотно вищими у жінок, ніж у чоловіків, були ІІР (9,01 ± 1,04 та 6,43 ± 0,56), Лі/М (8,52 ± 1,01 та 6,04 ± 0,53) та істотно нижчими ІАл (0,50 ± 0,04 та 0,63 ± 0,03) та ЛіГІ (2,38 ± 0,13 та 2,99 ± 0,16), усі $p < 0,05$ (табл. 4.21).

Таблиця 4.21 - Гематологічні індекси неспецифічної та імунної реактивності у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання залежно від статі (M ± m)

Показник	Чоловіки	Жінки
ІІР	6,43 ± 0,56[1]	9,01 ± 1,04[1]
ЛіГІ	2,99 ± 0,16[2]	2,38 ± 0,13[2]
ІАл	0,63 ± 0,03[3]	0,50 ± 0,04[3]
Лі/М	6,04 ± 0,53[4]	8,52 ± 1,01[4]
Лі/Е	11,02 ± 0,90	12,72 ± 1,62

Примітка: [1-4]– різниця істотна ($p < 0,05$)

Гематологічні параметри неспецифічної та імунної реактивності у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ залежали і від віку пацієнтів. У старечому віці хворих, порівняно з похилим, були істотно більшими значення ІІР та Лі/М, натомість ЛіГІ та ІАл були меншими (табл. 4.22).

Таблиця 4.22 - Гематологічні індекси реактивності у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією анемією хронічного захворювання залежно від віку (M ± m)

Показник	Середній вік, 44 – 59 рр.	Похилий вік, 60 – 74 рр.	Старечий вік, 75 – 90 рр.
ІІР	7,59 ± 1,42	5,81 ± 0,46[1]	9,55 ± 1,10[1]
ЛіГІ	3,22 ± 0,29[2]	2,86 ± 0,18[3]	2,36 ± 0,14[2,3]
ІАл	0,80 ± 0,05[5,6]	0,55 ± 0,04[5]	0,52 ± 0,04[6]
Лі/М	6,91 ± 1,32	5,57 ± 0,46[7]	9,00 ± 1,08[7]
Лі/Е	9,30 ± 0,95	12,25 ± 1,33	12,72 ± 1,62

Примітка: [1-7-]– різниця істотна ($p < 0,05$)

За кореляційним аналізом, інтегральні індекси активності імунних процесів обернено корелювали з гематологічними маркерами неспецифічного запалення: 1) ІАл корелював з Л/ШОЕ: r = - 0,24, p < 0,01; Н/ШОЕ: r = - 0,27, p < 0,01; Н/М: r = - 0,36, p < 0,005; Н/Лі: r = - 0,77, p < 0,0001; ІІЗ: r = - 0,55, p < 0,0001; ІЗЛ: r = - 0,75, p < 0,0001; 2) ЛіГІ - з Н/М: r = - 0,30, p < 0,005; Н/Лі: r = - 0,99, p < 0,0001; ІІЗ: r = - 0,67, p < 0,0001; 3) відношення Лі/М - з Н/Лі: r = - 0,33, p < 0,001; ІІЗ: r = - 0,23, p < 0,01); відношення Лі/Е - з Л/ШОЕ: r = 0,39, p < 0,005 та Н/ШОЕ: r = 0,36, p < 0,005.

Крім того, інтегральні гематологічні індекси імунної реактивності мали обернені кореляційні зв'язки з маркерами ендогенної інтоксикації (ІІР – з ЯІІ: r = - 0,54, p < 0,0001; ЛіГІ – з ІРВН та ЛІІ (r = - 0,41, p < 0,0005; r = - 0,93, p < 0,0001), індекс Лі/М - з ІРВН та ЯІІ (r = - 0,21, p < 0,05; r = - 0,56, p < 0,0001), а індекс Лі/Е - з ЯІІ (r = - 0,33, p < 0,01) (табл. 4.23). Тобто, несприятливим для поєднаного перебігу ХОЗЛ та АХЗ виявилось зниження ІАл і збільшення Лі/М та ІІР, що також супроводжується збільшенням задишки у спокої (r = 0,75, p < 0,01), погіршенням бронхіальної прохідності (r = 0,60, p < 0,03), збільшенням частоти дихання (r - 0,38, p < 0,006) та зменшенням SpO_2 (r = 0,56, p < 0,003) (табл. 4.23).

Таблиця 4.23 – Істотні кореляційні зв’язки індексів неспецифічної та імунної реактивності у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією

Складові кореляційного зв’язку	r	p
1	2	3
Індекс алергізації		
Креатинін	-0,32	0,008
Серомукоїди	0,70	0,002
Загальний білок	0,41	0,03
АЛТ	-0,44	0,001
АСТ	-0,53	0,0001
Прямий білірубін	-0,54	0,04
ПЧ	-0,52	0,02
ПІ	0,48	0,03
АЧТЧ	0,75	0,008
Фібриноген	-0,52	0,03
ЧД	-0,38	0,006
SpO_2	0,56	0,003
Л/ШОЕ	-0,24	0,02
Н/ШОЕ	-0,27	0,01
Н/М	-0,36	0,0005
Н/Лі	-0,77	0,0001
ІІЗ	-0,55	0,0001
ІЗЛ	-0,75	0,0001
Лімфоцитарно - гранулоцитарний індекс		
АЛТ	-0,30	0,03
АСТ	-0,39	0,04
ПЧ	-0,63	0,002
ПІ	-0,63	0,002
ЧД	-0,30	0,03

Продовження таблиці 4.23

1	2	3
Н/М	-0,30	0,005
Н/Лі	-0,99	0,0001
ІІЗ	-0,67	0,0001
ІРВН	-0,41	0,005
ЛІІ	-0,93	0,0001
Відношення лімфоцитів до еозинофілів		
Креатинін	0,30	0,05
Фібриноген	0,64	0,02
Л/ШОЕ	0,39	0,005
Н/ШОЕ	0,36	0,005
Індекс імунної реактивності		
Пульс	0,23	0,04
Задишка в спокої	0,75	0,005
$МОШ_{25}$	0,60	0,03
$МОШ_{50}$	0,60	0,03
ЯІІ	- 0,54	0,0001
Загальний білірубін	-0,27	0,04
Відношення лімфоцитів до моноцитів		
Задишка в спокої за ТОХ	0,75	0,005
$МОШ_{50}$	0,56	0,04
Загальний білірубін	-0,28	0,04
ІРВН	- 0,21	0,05
ЯІІ	- 0,56	0,0001
Відношення лімфоцитів до еозинофілів		
Креатинін	0,30	0,05
Фібриноген	0,64	0,02
ЯІІ	- 0,33	0,01

Таким чином, інтегральні індекси активності імунної ланки (ІІР, ІАл, ЛіГІ) у хворих на ХОЗЛ з АХЗ були істотно нижчими, ніж без анемії, корелювали з індексами запалення та ендогенної інтоксикації, а також прямо з рівнем фібриногену (Лі/Е), серомукоїдами (ІАл), задишкою (Лі/Е, Лі/М), пульсом (ІІР), частотою дихання (ІАл, ЛіГІ) та сатурацією кисню (ІАл).

Висновки до розділу 4

Поєднаний перебіг ХОЗЛ з АХЗ супроводжувався більш вираженою активністю нейтрофільного запалення (паличкоядерні (5,48 % vs 4,58 %, сегментоядерні 68,34 % та 64,15 %, ШОЕ 19,09 vs 14,18 мм/год), істотно вищим значенням загального фібриногену (4,87 vs 3,28 г/л) та інтегральних прозапальних гематологічних маркерів - ІЗЛ (3,44 vs 1,18), Л/ШОЕ (15,07 vs 11,73), НН/ШОЕ (10,61 vs 6,78), Н/ШОЕ (145,13 vs 98,60), Н/Лі (4,21 ± 0,21 та 3,24), ІІЗ (24,20 vs 21,54), усі $p < 0,05$; що зростало по мірі поглиблення АХЗ та важкості ХОЗЛ, було більш вираженим у жінок та в пацієнтів старшого віку. Показники активності запалення обернено корелювали з швидкісними параметрами ФЗД: ШОЕ корелювало з ІТ ($r = - 0,58$), $СОШ_{25-75}$ ($r = - 0,77$), ПОШ ($r = - 0,69$), $МОШ_{25}$ ($r = - 0,78$) та $МОШ_{75}$ ($r = - 0,63$); лейкоцити - з $СОШ_{25-75}$ ($r = - 0,69$), ПОШ ($r = - 0,59$), $МОШ_{25}$ ($r = - 0,66$), $МОШ_{75}$ ($r = - 0,56$), а сегментоядерні нейтрофіли - з $МОШ_{25}$ ($r = - 0,61$), усі $p < 0,05$.

Істотно вищі значення інтегральних гематологічних маркерів активності запалення за умов ХОЗЛ з АХЗ (ІЗЛ, Л/ШОЕ, Н/ШОЕ, НН/ШОЕ, Н/Лі, ІІЗ) підтверджують більш виражений запальний процес, який ще більш активувався по мірі збільшення важкості ХОЗЛ та АХЗ, був більш виражений у жінок та у старших за віком пацієнтів. Рівні інтегральних маркерів запалення істотно корелювали із серомукоїдами (ІЗЛ: $r = 0,65$) та показниками ФЗД (Л/ШОЕ з ІТ: $r = - 0,60$; $СОШ_{25-75}$: $r = - 0,85$; ПОШ: $r = - 0,71$; $МОШ_{25}$: $r = - 0,84$; $МОШ_{75}$: $r = - 0,65$); Н/ШОЕ обернено корелював з ІТ: $r = - 0,61$, $СОШ_{25-75}$: $r = - 0,82$, ПОШ: $r = - 0,68$, $МОШ_{25}$: $r = - 0,82$, $МОШ_{75}$: $r = - 0,65$, НН/ШОЕ з $СОШ_{25-75}$: $r = - 0,76$, ПОШ: $r = - 0,63$, $МОШ_{25}$: $r = - 0,76$ та $МОШ_{75}$: $r = - 0,65$, усі $p < 0,05$.

Перебіг ХОЗЛ у поєднанні з АХЗ супроводжувався більш вираженим синдромом ендогенної інтоксикації за кількістю креатиніну (97,08 ± 2,56 мкмоль/л vs 84,25 ± 1,89 мкмоль/л), загального білірубіну та ЛІІ (3,22 ± 0,15 та 2,93 ± 0,13), усі $p < 0,05$. Збільшення активності СЕІ істотно асоціювалось з погіршенням бронхіальної прохідності: рівень креатиніну обернено корелював з $ОФВ_1$/ФЖЄЛ ($r = - 0,94$), $СОШ_{25-75}$ ($r = - 0,76$), ПОШ ($r = - 0,65$), $МОШ_{75}$ ($r = - 0,78$); сечовина - з $ОФВ_1$ ($r = - 0,67$), $ОФВ_1$/ФЖЄЛ ($r = - 0,83$), ІТ ($r = - 0,61$), $СОШ_{25-75}$ ($r = - 0,91$), ПОШ ($r = - 0,77$), $МОШ_{25}$ ($r = - 0,82$), $МОШ_{75}$ ($r = - 0,79$); загальний білірубін - з ІТ ($r = - 0,41$), усі $p < 0,05$.

Інтегральні індекси активності імунної ланки у хворих на ХОЗЛ з АХЗ були істотно нижчими, ніж без неї (ІІР: 7,17 ± 0,51 проти 9,14 ± 0,51; ІАл: 0,60 ± 0,03 проти 0,85 ± 0,03; ЛіГІ: 2,81 ± 0,12 проти 3,66 ± 0,12; Лі/М: 6,75 ± 0,49 проти 8,45 ± 0,50), зменшувались зі збільшенням ступенів важкості ХОЗЛ та АХЗ, були істотно вищими у жінок, зменшувались з віком та корелювали з індексами запалення та ендогенної інтоксикації, а також прямо - з рівнем фібриногену (Лі/Е: $r = 0,64$, $p < 0,02$), серомукоїдами (ІАл: $r = 0,70$, $p < 0,002$), задишкою (Лі/М: $r = 0,75$, $p < 0,005$), пульсом (ІІР: $r = 0,23$, $p < 0,04$), частотою дихання (ІАл: $r = - 0,38$, $p < 0,006$; ЛіГІ: $r = - 0,30$, $p < 0,03$) та сатурацією кисню (ІАл: $r = 0,56$, $p < 0,003$).

Основні положення положення цього розділу викладені у публцікаціях автора:

1. Радченко О.М., Федик О.В., Гута Р.Р. Гематологічні параметри у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією. Вісник української медичної стоматологічної академії. 2019;3(67):71-74.

3. Радченко О.М., Пилипів Л.І., Федик О.В. Показник відношення нейтрофілів до лімфоцитів крові при хронічному обструктивному захворюванні легень: клінічне значення. Український пульмонологічний журнал 2020;2(108):41-44.

4. Радченко О.М., Федик О.В. Активність запалення у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та анемією. Буковинський медичний вісник Т.25№1(97)2021:82-88.

5. Радченко О.М., Федик О.В. Запалення, гіпоксія, анемія в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень: огляд літератури та власні дослідження. Український пульмонологічний журнал. 2021; №2. С.58-62.

6. Radchenko O.M., Fedyk O.V., Filipiuk A.L., Zenin V.V. Anemia of chronic disease (ACD) in the heart and respiratory failure: a comparative analysis. Polish Journal of Applied Sciences.2020;[Sl].5(2):26-29.doi:https://doi.org/10. 34668/ PJAS.2019.5.2.05.

РОЗДІЛ 5. СТАН ПРОЦЕСІВ АДАПТАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА АНЕМІЄЮ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

Адаптаційні вдповіді є відображенням відповіді організму на сукупність факторів зовнішнього та внутрішнього середовища та проявляються складними нейро-гуморальними та імунними змінами на клітинному, органному та системному рівнях [30]. На нашу думку, зміни адаптаційних процесів у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ створюють підгрунтя для важчого перебігу ХОЗЛ, тому важливим є вивчення та оцінка станів процесів адаптації у таких пацієнтів.

5.1. Типи та характер адаптаційних реакцій у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання

Встановлено, що у пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та АХЗ виникали усі типи загальних неспецифічних адаптаційні реакції (АР), крім реакції переактивації. Найчастіше виявляли АР орієнтування (55,33 ± 4,06 %) та стресу (31,33 ± 3,78 %), а сприятливі реакції еустресу зустрічались лише у 4,01 ± 1,60 %, істотно рідше, ніж дистрес (40,66 ± 4,01 %; $p < 0,05$) (табл. 5.1; рис. 5.1, 5.2).

Таблиця 5.1 – Частота виявлення типів адаптаційних реакцій у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання та без анемії (%, M ± m)

АР	Пацієнти з ХОЗЛ та анемією	Пацієнти з ХОЗЛ без анемії
Переактивація	$0 \pm 0^{5,6,7,8,9}$	$0,63 \pm 0,62^{20,21,22,23}$
Неповноцінна адаптація	$9,33 \pm 2,37^{1,5,10,11,12,13}$	$1,23 \pm 0,88^{1,24,25,26,27}$
Стрес	$31,33 \pm 3,78^{6,10,14,15,16}$	$29,38 \pm 3,60^{20,22,24,28,29,30}$
Орієнтування	$55,33 \pm 4,06^{7,11,14,17,18}$	$54,38 \pm 3,94^{21,25,28,31,32}$

Продовження таблиці 5.1

1	2	3
Активація спокійна	2,67 ± 1,32[2,8,12,15,17]	10,00 ± 2,37[2,23,26,29,31]
Продовження Активація підвищена	1,34 ± 0,93[3,9,13,16,18]	4,38 ± 1,62[3,24,27,30,32]
Характер АР		
Еустрес	4,01 ± 1,60[4,19]	14,38 ± 2,77[4,33]
Дистрес	40,66 ± 4,01[19]	31,24 ± 3,66[33]

Примітка: [1-33] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Частота виявлення несприятливих дистрес-реакцій у I та II групах пацієнтів істотно не відрізнялась, у той час як сприятливі еустрес-реакції були істотно рідшими у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ (4,01 ± 1,60 % проти 14,38 ± 2,77 %; $p < 0,05$) (табл. 5.1; рис. 5.1; рис. 5.2).

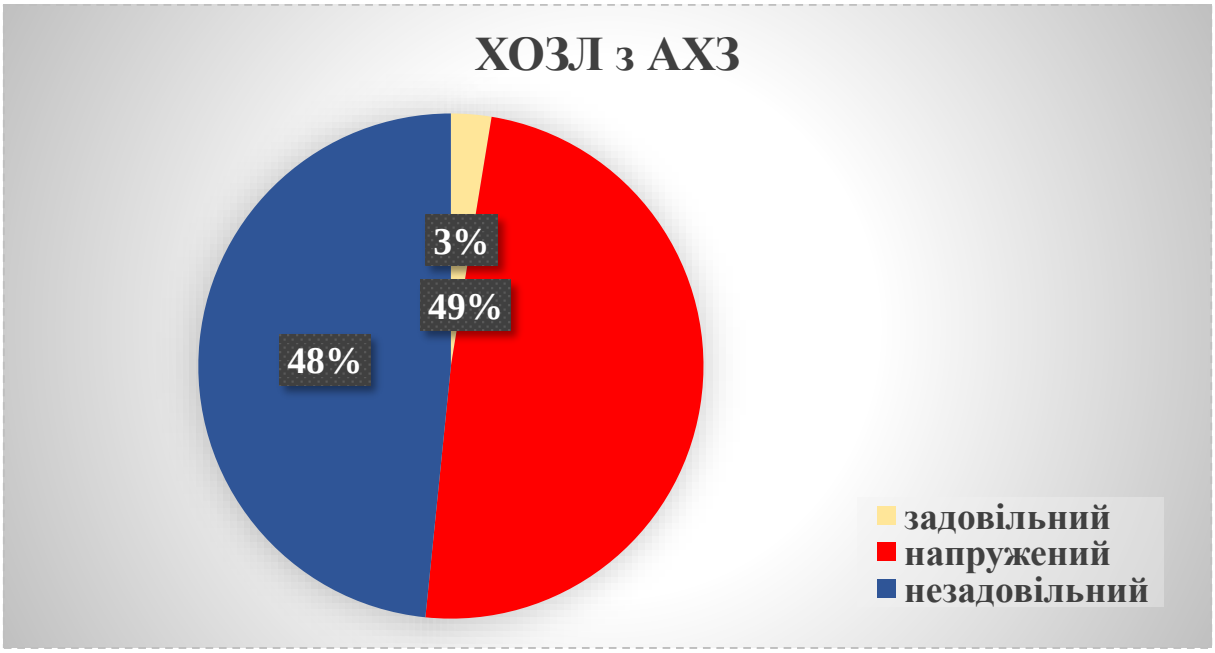

Рисунок 5.1 – Частота виявлення різних типів адаптаційних реакцій у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання

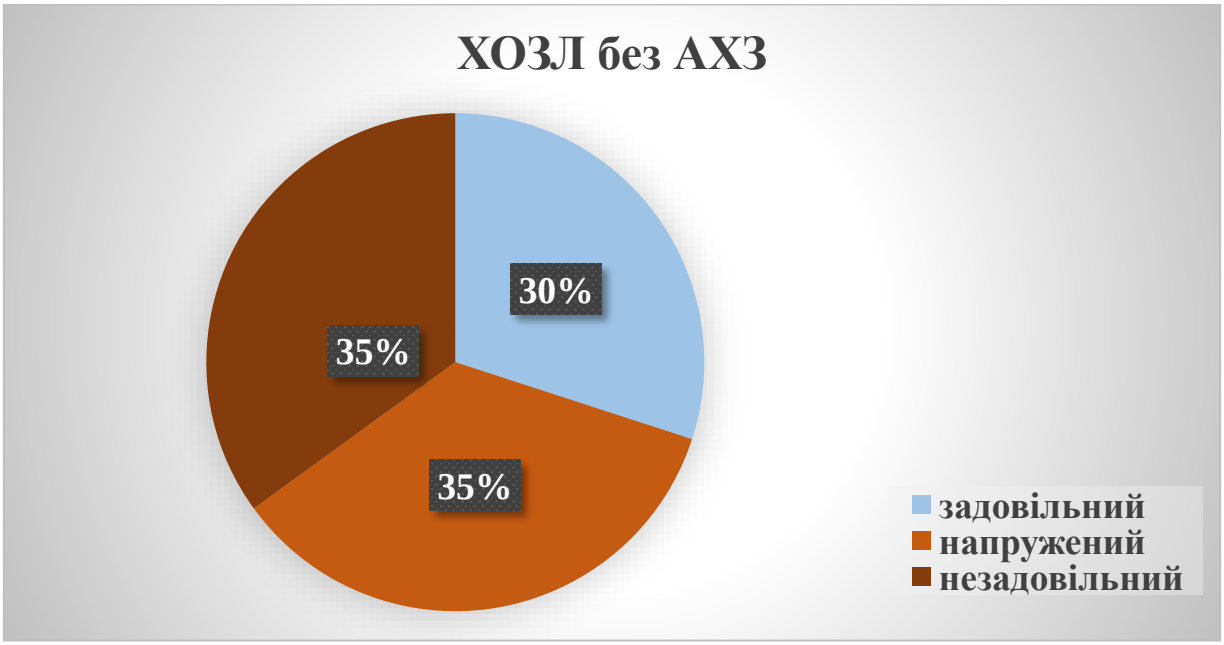

Рисунок 5.2 – Частота виявлення різних типів адаптаційних реакцій у пацієнтів з ХОЗЛ без анемії хронічного захворювання

Встановлено, що у пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та АХЗ частота дистрес-реакцій збільшувалася з віком (4,92 + 2,77 % в осіб молодого віку та 34,43 ± 6,08 % похилого віку; $p < 0,05$). Еустрес-реакції були зовсім відсутні у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ молодого віку (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Частота виявлення адаптаційних реакцій у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією різного віку (M ± m, %)

Тип та характер АР	Молодий < 44 р.	Середній, 44 – 59 р.	Похилий, 60 – 74 р.	Старечий, 75 – 89 р.
Стрес	4,92±2,77 6,7,8,24,28,29,30	19,67±5,09[6,33]	29,51±5,84 7,39,40,41	22,95 ± 5,38[8]
Неповноцінна адаптація	0 ± 0 9,10,11,25,28, 32	11,48±4,08[9,34]	4,92±2,77 10,36,39,42,43	6,56±3,17[11,45,46]

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5
Активація спокійна	0 ± 0[15,16,26,29,32]	50,00±20,41[1, 35,49]	0 ± 0[37,40,42]	16,67±15,22[1,47]
Активація підвищена	0 ± 0[17,27,30]	0 ± 0[18,32,33,34,35]	0 ± 0[19,38,41,43]	33,33±19,24 [1,18,19]
Еустрес	0 ± 0[20,21,31,49,50]	50,00±20,41[2, 22,49]	0 ± 0[22,23,44]	50,00±20,41[2,2, 48,50]
Дистрес	4,92±2,77 [12,13,14,31]	31,15 ± 5,93[12]	34,43±6,08[1,44]	29,51±5,84[14,48]

Примітка: [1-48] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Стать не впливала на частоту виявлення дистресу та еустресу у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 - Частота виявлення еустресу та дистресу у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією залежно від статі (M ± m, %)

Тип АР	Еустрес	Дистрес
Чоловіки	9,30 ± 4,43[1]	90,70 ± 4,43[1]
Жінки	8,33 ± 5,64[2]	91,67 ± 5,64[2]

Примітка: [1,2] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Вивчення типів та характеру АР у пацієнтів з ХОЗЛ та різними ступенями важкості АХЗ показало, що незалежно від ступеня важкості АХЗ домінували реакції

дистресу, а еустрес-реакції були взагалі відсутні у пацієнтів з АХЗ ІІІ ступеня важкості (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Частота виявлення адаптаційних реакцій у пацієнтів з ХОЗЛ залежно від ступеня важкості анемії (M ± m, %)

Тип адаптаційної реакції	Анемія I ступеня важкості	Анемія II ступеня важкості	Анемія III ступеня важкості
Орієнтування	$53,85 \pm 5,64^{1,2,3}$	$59,02 \pm 6,30^{7,8,9,10}$	$45,45 \pm 15,01^{14,15,16}$
Активація спокійна	$2,56 \pm 1,79^{1,4}$	$3,28 \pm 2,20^{7,11}$	$0 \pm 0^{14,17,18}$
Активація підвищена	$1,28 \pm 1,27^{2,5}$	$1,64 \pm 1,62^{8,12,13}$	$0 \pm 0^{15,19,20}$
Стрес	$34,62 \pm 5,39^{4,5,6}$	$24,59 \pm 5,51^{9,11,12}$	$45,45 \pm 15,01^{17,19}$
Неповноцінна адаптація	$7,69 \pm 3,02^{3,6}$	$11,48 \pm 4,08^{10,13}$	$9,09 \pm 8,67^{16,18,20}$
Еустрес	$3,84 \pm 2,17^{21,22}$	$4,92 \pm 2,77^{23,24}$	$0 \pm 0^{22,24,25}$
Дистрес	$42,31 \pm 5,59^{21}$	$36,07 \pm 6,15^{23}$	$54,54 \pm 15,01^{25}$

Примітка: $^{1-25}$ – різниця істотна ($p < 0,05$)

Основна характеристика типу АР - ІА - був істотно нижчим за умов поєднання ХОЗЛ з АХЗ, наближаючись до значень стрес-реакції (0,34 ± 0,02 проти 0,88 ± 0,04 у ІІ групі; $p < 0,05$). Серед пацієнтів з АХЗ ІА також знижувався зі збільшенням ступеня важкості ХОЗЛ (GOLD II: 0,36 ± 0,02; GOLD Ш: 0,25 ± 0,02; GOLD IV: 0,28 ± 0,02; $p_{1-2,1-3} < 0,05$) та по мірі зростання ступеня важкості АХЗ (0,35 ± 0,02 (легка) проти 0,25 ± 0,02 (середньої важкості) та 0,28 ± 0,02 (важка); $p_{1-2,1-3} < 0,05$), був істотно меншим у старечому, ніж у середньому віці (0,26 ± 0,02 (75 - 89 рр.); 0,37 ± 0,03 (44 - 59 рр.); $p < 0,05$) та у жінок, ніж у чоловіків (0,26 ± 0,02 та 0,33 ± 0,02; $p < 0,05$).

Виявлено, що ІА обернено корелював з інтегральними маркерами запалення (Н/М: r = - 0,33; p < 0,001; Н/Лі: r = - 0,99; p < 0,0001; ІІЗ: r = - 0,64; p < 0,0001; ІЗЛ: r = - 0,96; p < 0,0001) та гематологічними маркерами ендогенної інтоксикації (ІРВН: r = - 0,33; p < 0,001, ЛІІ: r = - 0,77; p < 0,0001), тобто активація системного запалення та збільшення ендогенної інтоксикації асоціювали зі зменшенням ІА та наближенням його до значень стресу, що вказує на погіршення адаптаційних процесів. Також виявили істотні обернені кореляції індексу адаптації з Н/Лі у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ (r = - 0,79; p < 0,0001). Тобто, збільшення Н/Лі супроводжується зменшенням індексу адаптації та наближенням його до дистресу. Зростання індексу Н/Лі асоціювали з наявністю емфіземи і рестриктивними порушеннями функції зовнішнього дихання (ФЖЄЛ: τ = - 0,3; p = 0,04; індекс Генслера: τ = 0,3; p = 0,03; середня обємна швидкість $СОШ_{25-75}$: τ = 0,4; p = 0,003; максимальна обємна швидкість $МОШ_{50}$: τ = 0,4; p = 0,01; максимальна обємна швидкість $МОШ_{75}$: τ = 0,4; p = 0,01; життєва ємність легень ЖЄЛ: τ = - 0,3; p = 0,03; індекс Тіффно ІТ: τ = 0,4; p = 0,02). Оскільки Н/Лі обернено корелював з показниками ФЗД, це може свідчити, що погіршення адаптації та зниження ІА також буде асоціюватись зі зменшенням бронхіальної прохідності і дихальних об'ємів.

5.2. Особливості перебігу ХОЗЛ з анемією хронічного захрювання залежно від характеру адаптаційних реакцій

Характер АР впливав на певні клінічні показники. Серед клінічних показників пацієнти з поєднанням ХОЗЛ та АХЗ і дистрес-реакціями відрізнялись істотно меншою насиченістю артеріальної крові киснем (91,80 ± 1,32 % проти 98,00 ± 0,80 %; p < 0,05) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Клінічні показники у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією з дистресом та еустресом (M ± m, %)

Показник	Дистрес	Еустрес

Продовження таблиці 5.5

1	2	3
Систолічний АТ, мм. рт.ст.	133,80 ± 3,29	138,75 ± 8,75
Діастолічний АТ, мм. рт.ст.	79,13 ± 1,60	83,75 ± 2,39
Пульс, уд/хв	89,02 ± 1,84	83,00 ± 6,46
ЧСС, уд/хв	76,51 ± 1,44	75,00 ± 3,11
ЧД, за хв	23,76 ± 0,94	22,67 ± 0,67
Sp O_2, %	91,80 ± 1,32[1]	98,00 ± 0,80[1]
Ріст, см	169,25 ± 4,05	171,00 ± 10,00
Маса тіла, кг	76,25 ± 10,89	103,50 ± 16,50

Примітка: [1] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Істотних відмінностей за показниками функції зовнішнього дихання не було виявлено, хоча за умов дистресу ми спостерігали нижчі значення ЖЄЛ, $ОФВ_1$, ІГ, ІТ, $МОШ_{25}$, $МОШ_{50}$, що може вказувати на певне посилення синдрому бронхіальної обструкції у пацієнтів з ХОЗЛ, АХЗ та дистресом (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Показники спірометрії у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання з дистресом та еустресом (M ± m, %)

Показник	Дистрес	Еустрес
1	2	3
ЖЄЛ, %	57,32 ± 2,88	58,17 ± 14,57
ЖЄЛ, абс.	2,16 ± 0,16	1,68 ± 0,33
ФЖЄЛ, %	66,85 ± 2,21	58,33 ± 11,17
ФЖЄЛ, абс.	2,42 ± 0,20	1,73 ± 0,01
$ОФВ_{1,}$ %	44,56 ± 1,81	49,67 ± 3,09
$ОФВ_1$, абс.	1,28 ± 0,15	1,05 ± 0,11

Продовження таблиці 5.6

1	2	3
ІГ, %	65,70 ± 1,94	69,20 ± 1,58
ІТ, %	67,38 ± 2,00	73,49 ± 2,91
ПОШ, %	31,75 ± 5,31	27,45 ± 12,45
ПОШ, абс.	2,67 ± 0,45	1,74 ± 0,62
$МОШ_{25}$, %	21,13 ± 6,63	28,17 ± 8,13
$МОШ_{25}$, абс.	2,94 ± 1,65	1,27 ± 0,31
$МОШ_{50}$, %	19,35 ± 4,07	34,13 ± 12,94
$МОШ_{50}$, абс.	0,72 ± 0,16	0,85 ± 0,04
$МОШ_{75}$, %	40,40 ± 3,99	36,07 ± 6,29
$МОШ_{75}$, абс.	0,51 ± 0,04	0,52 ± 0,13
$СОШ_{25-75}$, %	24,93 ± 4,17	23,25 ± 3,25
$СОШ_{25-75}$, абс.	0,74 ± 0,13	0,80 ± 0,02

Були проаналізовані показники клінічного аналізу крові у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ залежно від характеру адаптаційних реакцій та знайдено дещо нижчі значення HGB, RBC, КП та MCV у пацієнтів з реакціями дистресу, хоча різниці не досягли рівня істотності. Однак, ми виявили більш виражений синдром запалення у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ з дистресом, ніж з еустресом, за більшими значеннями лейкоцитів (8,48 ± 0,54 10^9/л проти 5,84 ± 0,60 10^9/л) за рахунок сегментоядерних нейтрофілів (69,56 ± 0,95 % проти 56,25 ± 2,02 % та 6,10 ± 0,39 10^9/л проти 3,27 ± 0,30 10^9/л) та істотне пришвидшення ШОЕ (20,96 ± 1,92 мм/год проти 8,50 ± 0,96 мм/год), усі $p < 0,05$ (табл. 5.7). Це супроводжувалось пригніченням імунної відповіді, що проявлялося меншим значенням відносного вмісту лімфоцитів у пацієнтів з дистрес-реакціями (16,42 ± 0,89 % проти 31,00 ± 0,58 %; $p < 0,05$) (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 – Відмінності параметрів периферійної крові у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання з дистресом та еустресом (M ± m, %)

Показник	Дистрес	Еустрес
Лейкоцити, 10^9/л	8,48 ±0,54[1]	5,84 ± 0,60[1]
Паличкоядерні нейтрофіли, %	8,98 ± 0,72	8,00 ± 2,00
Паличкоядерні нейтрофіли, 10^9/л	0,80 ± 0,09	0,52 ± 0,17
Сегментоядерні нейтрофіли, %	69,56 ± 0,95[2]	56,25 ± 2,02[2]
Продовження Сегментоядерні нейтрофіли, 10^9/л	6,10 ± 0,39[3]	3,27 ± 0,30[3]
Лімфоцити, %	16,42 ± 0,89[4]	31,00 ± 0,58[4]
Лімфоцити, 10^9/л	1,43 ± 0,13	1,80 ± 0,16
Еозинофіли, %	1,80 ± 0,18	2,50 ± 0,50
Еозинофіли, 10^9/л	0,15 ± 0,02	0,15 ± 0,04
Моноцити, %	4,02 ± 0,37	4,25 ± 1,44
Моноцити, 10^9/л	0,34 ± 0,04	0,23 ± 0,07
ШОЕ, мм/год	20,96 ± 1,92[5]	8,50 ± 0,96[5]

Примітка: [1-5] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Важливо, що практично всі інтегральні гематологічні маркери запалення (ІЗЛ, Л/ШОЕ, Н/ШОЕ, НН/ШОЕ, Н/Лі, ІІЗ) та ендогенної інтоксикації (ІРВН, ЛІІ, ПІ) були істотно вищими у пацієнтів з дистресом, а маркери імунної реактивності (ІІР та ЛіГІ) – достовірно нижчими (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 - Гематологічні маркери запалення, інтоксикації, імунної реактивності у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання з дистресом та еустресом (M ± m, %)

Показник	Дистрес	Еустрес

Продовження таблиці 5.8

Маркери активності запалення		
ІЗЛ	3,81 ± 0,21[1]	1,69 ± 0,12[1]
Л/ШОЕ	17,83 ± 2,28[2]	4,93 ± 0,68[2]
Н/ШОЕ	163,08 ± 16,08[3]	53,15 ± 6,56[3]
НН/ШОЕ	18,09 ± 2,61[4]	6,40 ± 1,74[4]
Н/Лі	5,44 ± 0,33[5]	2,01 ± 0,09[5]
Н/М	28,50 ± 2,84	21,11 ± 6,66
ІАЗ	9,41 ± 2,53	9,10 ± 1,20
ІІЗ	23,57 ± 1,02[6]	15,52 ± 3,31[6]
Маркери ендогенної інтоксикації		
ІРВН	51,95 ± 7,61	33,20 ± 8,84
ЛІІ	4,08 ± 0,24[7]	1,67 ± 0,12[7]
ЯІІ	0,19 ± 0,02	0,19 ± 0,05
ПІ	0,73 ± 0,10[8]	0,08 ± 0,02[8]
Маркери імунної реактивності		
ІІР	0,24 ± 0,02[9]	11,01 ± 3,22[9]
ЛіГІ	2,15 ± 0,18[10]	4,81 ± 0,24[10]
Лі/М	5,74 ± 0,78	10,10 ± 2,87
Лі/Е	10,36 ± 0,90	13,63 ± 2,06

Примітка. [1-10] – різниця істотна (< 0,05)

Відмінності за умов дистресу виявлені і у метаболічному стані. Так, у пацієнтів з ХОЗЛ, АХЗ та дистресом були істотно більшими значення сечовини (8,04 ± 1,22 ммоль/л проти 4,50 ± 0,70 ммоль/л) та загального білірубіну (25,79 ± 4,43 мкмоль/л проти 8,82 ± 0,77 мкмоль/л) за рахунок його прямої та непрямої фракцій, а рівень загального білку був істотно нижчим (63,72 ± 4,85 г/л проти 74,67 ± 0,67 г/л), усі $p < 0,05$ (табл. 5.9).

Таблиця 5.9 – Біохімічні показники крові у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією з дистресом та еустресом (M ± m, %)

Показник	Характер АР	
	Дистрес	Еустрес
Креатинін, мкмоль/л	94,97 ± 5,53	85,57 ± 16,92
Сечовина, ммоль/л	8,04 ± 1,22[1]	4,50 ± 0,70[1]

Продовження таблиці 5.9

1	2	3
Серомукоїди, од	0,29 ± 0,08[2]	0,93 ± 0,08[2]
СРБ, мг/л	10,50 ± 4,50	13,50 ± 1,50
Загальний білок, г/л	63,72 ± 4,85[3]	74,67 ± 0,67[3]
Загальний білірубін, мкмоль/л	25,79 ± 4,43[4]	8,82 ± 0,77[4]
Прямий білірубін, мкмоль/л	10,75 ± 2,28[5]	4,28 ± 1,38[5]
Непрямий білірубін, мкмоль/л	15,04 ± 2,84[6]	4,54 ± 0,89[6]
АлТ, од/л	24,44 ± 5,66	24,05 ± 1,94
АсТ, од/л	33,39 ± 7,04	22,04 ± 8,30
Загальний холестерол, ммоль/л	4,51 ± 0,54	4,00 ± 0,53
Бета-ліпопротеїди, од	40,70 ± 4,18	38,00 ± 4,87
Глюкоза, ммоль/л	4,86 ± 0,30	3,90 ± 0,38

Примітка: [1-6] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Таким чином, дистрес-реакції у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ характеризуються активнішими синдромами запалення (за лейкоцитами, сегментоядерними нейтрофілами, ШОЕ та індексами ІЗЛ, Л/ШОЕ, Н/ШОЕ, НН/ШОЕ, Н/Лі, ІІЗ) та ендогенної інтоксикації (за рівнями сечовини, білірубіну, індексами ІРВН, ЛІІ, ПІ).

5.3. Адаптаційний потенціал у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання

Ми оцінили АП, який враховує адаптивні можливості серцево-судинної системи. Було встановлено, що середнє значення АП було істотно вищим за умов супутньої АХЗ, ніж без неї (3,16 ± 0,04 та 0,75 ± 0,02; $p < 0,05$), що свідчить про незадовільний рівень адаптації у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ, тоді як за умов відсутності анемічного синдрому АП вказує на задовільну адаптацію. Серед пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ істотно найчастіше, ніж у II групі були виявлені напружений та незадовільний стани адаптації (49,03 ± 4,01 % проти 30,00 ± 4,49 % та 48,39 ± 4,01 % проти 35,00 ± 4,97 %), тоді як задовільний її стан зустрічався істотно рідше (2,58 ± 1,11 % проти 35,00 ± 4,77 %), усі $p < 0,05$ (рис. 5.1, рис.5.2).

Ми проаналізували кореляційні зв'язки АП з клінічно-лабораторними параметрами у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ та встановили, що АП асоціювався істотно з кількістю еозинофілів крові ($r = 0,35$, $p < 0,05$) та віком пацієнтів ($r = 0,50$, $p < 0,01$).

Оскільки найчастіше зустрічалися напружений та незадовільний стани адаптації, ми оцінили вплив анемічного синдрому у пацієнтів з ХОЗЛ. За умов наявності супутньої анемії виявлено істотно більшу ЧД у пацієнтів з ХОЗЛ та напруженою адаптацією (23,76 ± 0,94 за хв проти 20,75 ± 1,11 за хв; $p < 0,05$) (табл. 5.10).

Таблиця 5.10 – Клінічні показники у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання з напруженою та незадовільною адаптацією (M ± m)

Показник	Стан адаптації			
	Напружений		Незадовільний	
	I група	II група	I група	II група
Систолічний АТ, мм. рт.ст.	133,80 ± 3,23	124,26 ± 1,59	138,75 ± 8,75	155,91 ± 4,36
Діастолічний АТ, мм. рт.ст.	80,96 ± 1,73	79,80 ± 9,29	83,75 ± 2,39	93,18 ± 3,32
Пульс, уд/хв	89,02 ± 1,84	88,67 ± 3,33	83,00 ± 6,46	85,33 ± 3,13
ЧСС, уд/хв	76,51 ± 1,44[1]	87,33 ± 2,91[1]	75,00 ± 3,11	86,44 ± 3,51

Продовження таблиці 5.10

1	2	3	4	5
ЧД, за хв	23,76 ± 0,94[2]	20,75 ± 1,11[2]	22,67 ± 0,67	22,82 ± 0,67
Sp O_2, %	94,15 ± 0,89	96,75 ± 1,60	93,52 ± 0,99	94,83 ± 0,70
Ріст, см	169,25 ± 4,05	174,25 ± 2,10	171,00 ± 10,00	173,25 ± 2,94
Маса тіла, кг	76,25 ± 10,89	75,75 ± 2,90	103,50 ± 16,50	80,38 ± 4,45

Примітка: [1,2] – різниця істотна ($p < 0,05$)

У пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ за умов напруженого стану адаптації істотно меншими були значення ЖЄЛ (62,25 ± 2,05 % проти 77,77 ± 6,20 %), ФЖЄЛ (69,13 ± 2,31 % проти 85,19 ± 1,42 %), $ОФВ_1$ (48,96 ± 1,94 % проти 74,18 ± 3,70 %), усі $p < 0,05$ (табл.5.14), а за умов незадовільного стану адаптації - ЖЄЛ (60,56 ± 2,19 % проти 68,70 ± 2,05 %), ФЖЄЛ (68,16 ± 2,01 % проти 76,48 ± 3,24 %), $ОФВ_1$ (48,88 ± 1,82 % проти 60,24 ± 2,94 %), усі $p < 0,05$ (табл. 5.11).

Таблиця 5.11 – Істотні відмінності показників спірометрії у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання з напруженим та незадовільним станом адаптації (M ± m)

Показник	Стан адаптаці			
	Напружений		Незадовільний	
	I група	II група	I група	II група
ЖЄЛ	62,25 ± 2,05[1]	77,77 ± 6,20[1]	60,56 ± 2,19[4]	68,70 ± 2,05[4]
ФЖЄЛ	69,13 ± 2,31[2]	85,19 ± 1,42[2]	68,16 ± 2,01[5]	76,48 ± 3,24[5]
$ОФВ_1$	48,96 ± 1,94[3]	74,18 ± 3,70[3]	48,88 ± 1,82[6]	60,24 ± 2,94[6]

Примітка: [1-6] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Також у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ за умов напруженого стану адаптації був притаманний більш виражений запальний процес за рівнем сегментоядерних нейтрофілів (64,05 ± 1,19 % проти 57,75 ± 1,93 %), моноцитів (4,49 ± 0,41 % проти

3,00 ± 0,58 %) та ШОЕ (18,97 ± 1,75 мм/год проти 9,00 ± 3,19 мм/год) на фоні пригнічення імунної відповіді (лімфоцити 22,49 ± 1,14 % проти 30,50 ± 1,89 %), усі $p < 0,05$ (табл. 5.11). За умов незадовільного стану адаптації наявність АХЗ у пацієнтів з ХОЗЛ також супроводжувалася істотно більшими рівнями паличкоядерних нейтрофілів (7,81 ± 0,68 % проти 5,00 ± 0,82 %) та пришвидшенням ШОЕ (19,70 ± 0,31 мм/год проти 13,09 ± 2,27 мм/год), обидва $p < 0,05$, тобто АХЗ і при напруженій і при незадовільній адаптації супроводжувалась активацією клітинного системного запалення (табл. 5.12).

Таблиця 5.12 – Відмінності показників периферійної крові у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання залежно від стану адаптації (M ± m)

Показник	Стан адаптації			
	Напружений		Незадовільний	
	I група	II група	I група	II група
Лейкоцити, 10^9/л	7,67 ± 0,49	5,83 ± 1,40	8,24 ± 0,40	8,86 ± 1,10
Паличкоядерні нейтрофіли, %	7,52 ± 0,61	6,50 ± 0,96	7,81 ± 0,68[5]	5,00 ± 0,82[5]
Сегментоядерні нейтрофіли, %	64,05 ± 1,19[1]	57,75 ± 1,93[1]	66,02 ± 0,99	65,80 ± 2,13
Лімфоцити, %	22,49 ± 1,14[2]	30,50 ± 1,89[2]	20,52 ± 0,98	22,70 ± 1,63
Еозинофіли, %	2,58 ± 0,27	2,25 ± 0,63	2,16 ± 0,19	2,80 ± 0,33
Моноцити, %	4,49 ± 0,41[3]	3,00 ± 0,58[3]	4,17 ± 0,34	3,70 ± 0,63
ШОЕ, мм/год	18,97 ± 1,75[4]	9,00 ± 3,19[4]	19,70 ±0,31[6]	13,09 ± 2,27[6]

Примітка: [1-6] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Також, за умов напруженого стану адаптації серед пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ виявлено істотно вищі значення інтегральних маркерів активності запалення, ніж у хворих без анемії: Н/ШОЕ (141,47 ± 16,36 проти 56,23 ± 17,87); НН/ШОЕ (15,09 ± 2,06

проти 4,95 ± 0,88) та Н/Лі (3,71 ± 0,28 проти 2,14 ± 0,19), а за умов незадовільної адаптації вищими виявились Н/ШОЕ (130,52 ± 13,42 проти 86,00 ± 1,20) та НН/ШОЕ (13,78 ± 2,30 проти 6,18 ± 1,67), усі $p < 0,05$ (табл. 5.13).

Таблиця 5.13 - Гематологічні маркери запалення, інтоксикації, імунної реактивності у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання з напруженим та незадовільним станом адаптації (M ± m, бали)

Показник	Стан адаптації			
	Напружений		Незадовільний	
	Маркери активності запалення			
	I група	II група	I група	II група
ІЗЛ	2,71 ± 0,17	1,97 ± 0,20	3,07 ± 0,18	3,05 ± 0,40
Л/ШОЕ	15,16 ± 2,10	6,59 ± 3,78	14,84 ± 1,71	11,63 ± 2,85
Продовження Н/ШОЕ	141,47 ±16,36[1]	56,23 ± 17,87[1]	130,52 ±13,42[2]	86,00 ± 1,20[2]
НН/ШОЕ	15,09 ± 2,06[3]	4,95 ± 0,88[3]	13,78 ± 2,30[4]	6,18 ± 1,67[4]
Н/Лі	3,71 ± 0,28[5]	2,14 ± 0,19[5]	4,15 ± 0,28	3,39 ± 0,43
Н/М	22,81 ± 2,41	24,00 ± 4,61	25,43 ± 2,65	24,43 ± 3,78
ІАЗ	6,37 ± 0,90	11,90 ± 3,40	9,97 ± 2,43	9,46 ± 2,25
ІІЗ	20,43 ± 0,88	19,71 ± 0,56	22,03 ± 0,94	23,59 ± 2,05
Маркери ендогенної інтоксикації				
ІРВН	44,84 ± 6,49[6]	22,67 ± 3,59[6]	44,23 ± 5,66	43,72 ± 14,98
ЛІІ	2,81 ± 0,19[7]	1,83 ± 0,18[7]	3,19 ± 0,21	2,57 ± 0,26
ЯІІ	0,19 ± 0,01	0,17 ± 0,03	0,18 ± 0,01[8]	0,14 ± 0,02[8]
ПІ	0,46 ± 0,09[9]	0,11 ± 0,05[9]	0,51 ± 0,08	0,31 ± 0,12
Маркери імунної реактивності				
ІІР	7,50 ± 0,84	12,50 ± 2,97	7,02 ± 0,65	8,32 ± 1,13
ЛіГІ	3,23 ± 0,22[10]	4,62 ± 0,41[10]	2,85 ± 0,19	3,16 ± 0,30
Лі/М	7,07 ± 0,80	11,63 ± 2,66	6,58 ± 0,63	7,31 ± 1,01

Продовження таблиці 5.13

1	2	3	4	5
Лі/Е	11,28 ± 1,32	16,50 ± 4,05	11,78 ± 0,99	9,19 ± 1,13

Примітка: [1-10] – різниця істотна ($p < 0,05$)

Серед маркерів ендогенної інтоксикації за умов напруженої адаптації істотно більшими у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ були ІРВН (44,84 ± 6,49 проти 22,67 ± 3,59), ЛІІ (2,81 ± 0,19 проти 1,83 ± 0,18) та ПІ (0,46 ± 0,09 проти 0,11 ± 0,05), а у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ та незадовільним станом адаптації - ЯІІ (0,18 ± 0,01 проти 0,14 ± 0,02), усі $p < 0,05$. Серед маркерів імунної реактивності істотно нижчим був тільки ЛіГІ у пацієнтів І групи порівняно з ІІ групою за умов напруженої адаптації (3,23 ± 0,22 проти 4,62 ± 0,41; $p < 0,05$), тоді як пацієнти з незадовільним станом адаптації не розрізнялись (табл. 5.13).

Крім того, у пацієнтів з напруженим станом адаптації з ХОЗЛ та АХЗ були зафіксовані більші значення креатиніну (96,03 ± 4,05 мкмоль/л проти 71,00 ± 2,48 мкмоль/л), АсТ (26,38 ± 4,60 од/л проти 11,43 ± 3,62 од/л) та менші рівні бета-ліпопротеїдів (41,40 ± 2,90 ммоль/л проти 50,77 ± 2,92 ммоль/л), усі $p < 0,05$, тобто синдром ендогенної інтоксикації у них був більш вираженим (табл. 5.14).

Таблиця 5.14 – Метаболічні маркери у пацієнтів з ХОЗЛ анемією хронічного захворювання з напруженим та незадовільним станом адаптації (M ± m, %)

Показник	Стан адаптації			
	Напружений		Незадовільний	
	І група	ІІ група	І група	ІІ група
Креатинін, мкмоль/л	96,03 ± 4,05[1]	71,00 ± 2,48[1]	93,17 ± 2,63	94,33 ± 6,79
Сечовина, ммоль/л	6,81 ± 0,55	5,38 ± 0,51	8,23 ± 0,86	7,50 ± 0,87
Серомукоїди, од	0,52 ± 0,11	0,34 ± 0,16	0,37 ± 0,06	0,43 ± 0,09
СРБ, мг/л	10,20 ± 1,43	-	8,25 ± 0,75[2]	3,33 ± 1,38[2]
Загальний білок, г/л	71,60 ± 2,14	70,67 ± 0,88	77,00 ± 1,20	74,41 ± 1,76

Продовження таблиці 5.14

1	2	3	4	5
Загальний білірубін, мкмоль/л	25,89 ± 5,02	18,02 ± 9,80	18,11 ± 0,82	16,00 ± 9,93
Прямий білірубін, мкмоль/л	9,38 ± 2,62	7,91 ± 4,16	7,23 ± 0,08	7,28 ± 4,49
Непрямий білірубін, мкмоль/л	16,51 ± 3,06	10,11 ± 5,40	10,88 ± 1,50	8,72 ± 5,46
АлТ, од/л	18,50 ± 3,33	12,92 ± 4,18	17,01 ± 1,89[3]	26,40 ±3,31[3]
АсТ, од/л	26,38 ± 4,60[4]	11,43 ± 3,62[4]	20,80 ± 2,27	20,80 ± 1,74
Загальний холестерол, ммоль/л	4,11 ± 0,34	5,40 ± 3,01	3,99 ± 0,26[5]	5,77 ± 0,61[5]
Бета-ліпопротеїди, од	41,40 ± 2,90[6]	50,77 ± 2,92[6]	39,43 ± 2,52[7]	57,80 ±8,19[7]
Глюкоза, ммоль/л	4,82 ± 0,21	5,57 ± 1,86	5,54 ± 0,38	5,26 ± 0,39

Примітка. [1-7] – різниця істотна (< 0,05)

За умов незадовільного стану адаптації у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ виявлено більше значення високочутливого СРБ (8,25 ± 0,75 мг/л проти 3,33 ± 1,38 мг/л) та менший рівень загального холестеролу (3,99 ± 0,26 ммоль/л проти 5,77 ± 0,61 ммоль/л) та бета-ліпопротеїдів (39,43 ± 2,52 ммоль/л проти 57,80 ± 8,19 ммоль/л), усі $p < 0,05$, ніж в осіб без АХЗ (табл.5.14).

Таким чином, пацієнтам з ХОЗЛ та АХЗ з напруженим та незадовільним станами адаптації були притаманні більш виражений запальний процес на фоні пригнічення імунної відповіді (за клітинами крові та інтегральними гематологічними індексами), активніший синдром ендогенної інтоксикації та більш виражені порушення показників фунції зовнішнього дихання (за ЖЄЛ, ФЖЄЛ, $ОФВ_1$).

Висновки до розділу 5

У пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ зустрічались усі типи АР, крім переактивації, найчастіше орієнтування (55,33 ± 4,06 %) та стрес (31,33 ± 3,78 %). Сприятливі

еустрес-реакції були істотно рідшими у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ (4,01 ± 1,60 % проти 14,38 ± 2,77; $p < 0,05$), ніж у хворих без анемічного синдрому. Еустрес-реакції були взагалі відсутні у пацієнтів з АХЗ ІІІ ступеня важкості. Частота дистрес-реакцій не залежала від статі, але збільшувалась з віком пацієнтів (4,92 ± 2,77 % в осіб молодого віку та 34,43 ± 6,08 % похилого віку).

Індекс адаптації був істотно нижчим з супутньою АХЗ (0,34 ± 0,02 проти 0,88 ± 0,04; $p < 0,05$), знижувався зі збільшенням ступеня важкості ХОЗЛ (GOLD II: 0,36 ± 0,02; Ш: 0,25 ± 0,02; IV: 0,28 ± 0,02; $p_{1-2,1-3} < 0,05$) та по мірі зростання важкості АХЗ (0,35 ± 0,02 проти 0,25 ± 0,02 та 0,28 ± 0,02; $p_{1-2,1-3} < 0,05$). Індекс адаптації обернено істотно корелював з маркерами запалення (Н/М; Н/Лі; ІІЗ; ІЗЛ) та з маркерами ендогенної інтоксикації (ІРВН; ЛІІ).

Таким чином, дистрес-реакції у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ характеризуються активнішими синдромами запалення (за лейкоцитами, сегментоядерними нейтрофілами, ШОЕ та індексами ІЗЛ, Л/ШОЕ, Н/ШОЕ, НН/ШОЕ, Н/Лі, ІІЗ) та ендогенної інтоксикації (за рівнями сечовини, білірубіну, індексами ІРВН, ЛІІ, ПІ).

Серед пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ істотно найчастіше, ніж у ІІ групі були виявлені напружений та незадовільний стани адаптації (49,03 ± 4,01 % проти 28,00 ± 4,49 % та 48,39 ± 4,01 % проти 35,00 ± 4,97 %), тоді як задовільний її стан зустрічався істотно рідше (1,94 ± 1,11 % проти 35,00 ± 4,77 %), усі $p < 0,05$.

Перебіг ХОЗЛ з анемією на тлі дистрес-реакцій супроводжувався активнішим синдромом запалення за лейкоцитами (8,48 ± 0,54 10^9/л проти 5,84 ± 0,60 10^9/л), сегментоядерними нейтрофілами (69,56 ± 0,95 % проти 56,25 ± 2,02 % та 6,10 ± 0,39 10^9/л проти 3,27 ± 0,30 10^9/л), ШОЕ (20,96 ± 1,92 мм/год проти 8,50 ± 0,96 мм/год) та інтегральними індексами запалення (ІЗЛ; Л/ШОЕ; Н/ШОЕ; НН/ШОЕ; Н/Лі; ІІЗ), більш вираженим СЕІ за збільшенням рівнів загального білірубіну (25,79 ± 4,43 мкмоль/л проти 8,82 ± 0,77 мкмоль/л), сечовини (8,04 ± 1,22 ммоль/л проти 4,50 ± 0,70 ммоль/л) та збільшення інтегральних гематологічних індексів (ЛІІ; ПІ), усі $p < 0,05$.

Поєднаний перебіг ХОЗЛ з АХЗ у пацієнтів з незадовільним та напруженим станами адаптації супроводжувався більш вираженими синдромами системного запаленням та ендогенної інтоксикації та важчою бронхіальною обструкцією.

Основні положення положення цього розділу викладені у публцікаціях автора:

1. Радченко О.М., Федик О.В., Гута Р.Р. Гематологічні параметри у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією. Вісник української медичної стоматологічної академії. 2019;3(67):71-74.

2. Федик О.В. Вплив анемії на перебіг хронічного обструктивного захворювання легень та стан серцево-судинної системи. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» 15 листопада 2019 року. С.122.

3. Радченко О.М., Федик О.В. Проблема діагностики анемічного синдрому у хворих на бронхіальну астму та ХОЗЛ. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. №2(123).2020. Матеріали конференції «Алергійні захворювання в клінічній практиці» 10 квітня 2020 року м. Харків. С.70.

4. Радченко О.М., Федик О.В. Гематологічні параметри у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб» присвяченої 100-річчю від народження академіка Л.Т.Малої. 15-16 жовтня 2019 року. С.171-172.

5. Федик О.В. Особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з анемією хронічної хвороби. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» березень-травень 2021 року. С.49-50.

РОЗДІЛ 6. ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗА УМОВ ПОЄДНАННЯ З АНЕМІЄЮ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

За наявності наукових досліджень, присвячених з'ясуванню частоти анемії при ХОЗЛ та визначенню її патофізіологічних аспектів, до тепер практично відсутні рекомендації щодо тактики лікування таких пацієнтів із поєднаною патологією.

Шляхом анкетування нами була проведена оцінка амбулаторного лікування до виникнення важкого загострення ХОЗЛ, що потребувало госпіталізації. Аналіз результатів показав, що постійну базову терапію в повному об'ємі для попередження або зменшення персистуючих симптомів хвороби отримували лише 67,87 ± 2,15 % хворих, тоді як решта (32,13 ± 2,15 %) використовували лише інгаляційні β2-агоністи короткої дії за потребою без базової терапії. Інгаляційні холінолітики, які є препаратами першого вибору бронхолітичної терапії, отримували поодинокі пацієнти.

Наступним кроком ми порівняли лікування в амбулаторних умовах у пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ та умов поєднання ХОЗЛ з АХЗ. Було встановлено, що частота застосування базової протизапальної терапії до поступлення в стаціонар у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ та без неї суттєво не відрізнялась (61,5 ± 6,5 %; 66,2 ± 6,7 %; $p > 0,05$). Звертає увагу факт, що жоден пацієнт з ХОЗЛ та супутньою АХЗ не отримував амбулаторного лікування анемічного синдрому, не дивлячись на те, що у 21,13 ± 3,33 % вона була середньої важкості. Таким чином, амбулаторне лікування ХОЗЛ загалом не відповідало сучасним рекомендаціям за GOLD, і на нашу думку, саме це могло зумовлювати виникнення загострення ХОЗЛ, яке потребувало стаціонарного лікування. Причини невідповідності амбулаторного лікування ХОЗЛ сучасним рекомендаціям, як правило, були пов'язані з суб'єктивними обставинами.

Під час стаціонарного лікування пацієнти отримували терапію згідно з наказом МОЗ України від 27.06.2013 № 555 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному

обструктивному захворюванні легень". Застосовані схеми лікування пацієнтів відповідали важкості хвороби, загострення та наявності певних супутніх патологій.

Перш за все, з усіма пацієнтами проводились бесіди щодо шкідливості паління, надавались рекомендації щодо подолання шкідливих звичок та зменшення впливу ймовірних професійних факторів (використання індивідуальних засобів захисту, зміна місця праці за можливості). Пацієнти були поінформовані щодо доцільності та ефективності проведення антигрипозної та антипневмококової вакцинацій. З 2021 р. пацієнти в обов'язковому порядку інформувались про необхідність вакцинації від Covid-інфекції. Усі пацієнти були проконсультовані ЛОР–спеціалістом і за умов виявлення супутньої патології проводилось спеціалізоване лікування для відновлення вільного носового дихання як обов'язкової передумови лікування ХОЗЛ. Однак вплив на зменшення шкоди від професійних факторів серед наших пацієнтів був практично нездійсненим, оскільки середній вік обстежених становив 69,39 ± 0,98 рр. у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ та 63,90 ± 0,82 рр. без АХЗ, тобто, пацієнти були у непрацездатному віці. Серед них 32,54 % мали інвалідність 3 групи у зв'язку з ХОЗЛ. Це вказує на потребу первинної профілактичної роботи серед осіб молодого та середнього віку для попередження ХОЗЛ взагалі.

Під час стаціонарного лікування усім хворим були підібрані адекватні дози препаратів з інгаляційним шляхом введення (глюкокортикостероїди, β2-адреноміметики короткої чи пролонгованої дії, М-холінолітики), що забезпечувало ефективну дію лікарських засобів та не спричиняло небажаних системних ефектів. Основу інгаляційної терапії складали глюкокортикостероїди в комбінації з М-холінолітиком (33,5 %) та глюкокортикостероїд з β2-адреноміметиком (8,6 %), тільки β2-адреноміметик (12,0 %) чи М-холінолітик (10,4 %) та їх поєднання (61,5 %). Системні глюкокортикостероїди приймали 67,9 % пацієнтів. При загостреннях ХОЗЛ, що супроводжувалися збільшенням задишки та зниженням сатурації кисню 53,4 % пацієнтів призначали глюкокортикостероїди з довенним введенням (медрол 4 мг) коротким курсом на 5–10 днів.

За наявності інфекційного загострення ХОЗЛ, що супроводжувалось виділенням гнійного мокротиння, збільшенням його продукції, підвищенням

температури тіла, лабораторними ознаками активного бактеріального запалення (лейкоцитоз, збільшення ШОЕ, СРБ, серомукоїдів, загального фібриногену) призначали антибіотикотерапію, яку потребували 82,6 % обстежених пацієнтів. Вибір антибіотика проводився із врахуванням попереднього (в межах 3 місяців) застосування препаратів цієї групи. Найчастіше пацієнтам призначали цефалоспорини (52,7 %) з внутрішньом'язовим введенням та респіраторні фторхінолони (42,5 %) з довенним введенням. Напівсинтетичні пеніциліни та макроліди використовували у 1,4 % та 2,2 %, а у 1,2 % пацієнтів - карбапенеми.

Муколітичні препарати (амброксол, ацетилцистеїн) призначали усім пацієнтам (100 %), метилксантини (еуфілін, доксофілін) – у 18,2 %. Інгібітор фосфодіестерази-4 (рофлуміласт) додавали до бронхолітиків тривалої дії 48,5 % пацієнтам з GOLD III і GOLD IV ХОЗЛ за умов, якщо симптоми загострення зберігалися, незважаючи на терапію бронхолітиками пролонгованої дії.

Порівняння частоти застосування тих чи інших груп препаратів у пацієнтів з поєднаною патологією та ізольованим ХОЗЛ показало, що лікування істотно не відрізнялось, хоча пацієнти з АХЗ істотно частіше, ніж пацієнти без АХЗ, потребували одночасного призначення трьох препаратів інгаляційно, один з яких глюкокортикостероїд (67,90 ± 3,81 % проти 32,10 ±3,8 %; $p < 0,05$).

Однак, проведена прицільна характеристика медикаментозного лікування пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та АХЗ показала, що пацієнтам практично не проводилась корекція анемічного синдрому, незважаючи на те, що у 41,29 ± 3,95 % була АХЗ середнього ступеня важкості, а у 8,39 ± 2,23 % - важка.

Оцінюючи активність системного запалення за умов наявності АХЗ, ми встановили, що перебіг ХОЗЛ з АХЗ супроводжувався більш вираженою активністю нейтрофільного запалення за паличкоядерними, сегментоядерними нейтрофілами, ШОЕ, загальним фібриногеном та інтегральними прозапальними гематологічними маркерами, що ще більше зростало по мірі поглиблення АХЗ та важкості ХОЗЛ. Тому ми порівняли ефективність лікування ХОЗЛ з АХЗ за умов включення до стандартного медикаментозного комплексу (бронхолітики, метилксантин, муколітик, антибіотик за потребою) звичайних доз глюкокортикостероїдів (4 мг/д) (група А) та

вищих доз системних глюкокортикостероїдів (ГКС) (> 12 мг) (група Б). Обгрунтуванням для застосування більшої дози ГКС було те, що вони скорочують терміни одужання, покращують функцію легенів та знижують артеріальну гіпоксемію, зменшують тривалість перебування в стаціонарі та ризик повторних загострень (Наказ МОЗУ № 555 від 27.06.2013).

Було встановлено, що запропонована схема лікування з вищими дозами ГКС не викликала істотного підвищення АТ, а також була співставною за впливом на параметри функції зовнішнього дихання, які, проте змінювались більш вагомо, хоча відмінності не були статистично вірогідними (табл. А 6.1 додатку), за умов застосування модифікованої схеми усі швидкісні показники ФЗД ($ОФВ_1$, ІТ, $МОШ_{50}$, $МОШ_{75}$, $СОШ_{25-75}$) були вищими за умов застосування вищих доз ГКС, що має важливе значення для пацієнтів з бронхообструкцією. Відсутність істотності, ймовірно, можна пояснити досить коротким курсом стаціонарного лікування (12 – 14 днів).

Однак, найбільш вагомим наслідком застосування схеми лікування ХОЗЛ з супутньою АХЗ із застосуванням вищих доз ГКС стало те, що у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ після курсу стаціонарного лікування виявився істотно вищий вміст гемоглобіну (112,96 [108,50; 121,00] проти 103,40 [101,00; 119,00]); КП (0,99 [0,89; 1,03] проти 0,88 [0,78; 0,96]); та МСН (33,07 [29,62; 34,36] проти 29,44 [25,95; 32,00]); усі $p < 0,05$ без застосування спеціального протианемічного лікування (рис.6.1).

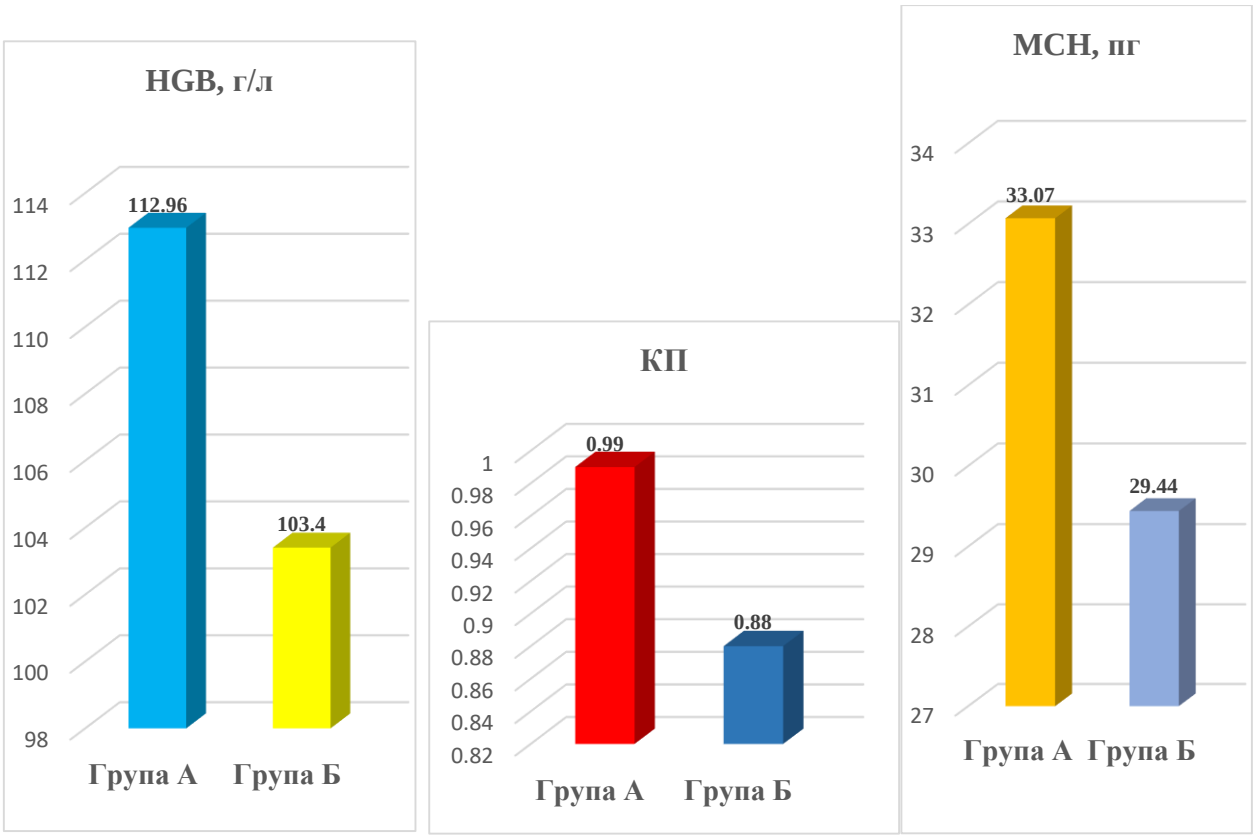

Рис. 6.1. Показники гемоглобіну (г/л), КП, MCH у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ з вищим дозуванням глюкокортикостероїдів (група А) та меншим їх дозуванням (група Б)

Лікування пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ із включенням вищих доз ГКС (> 12 мг/д), супроводжувалась зменшенням вираженості активності системного запалення за: ШОЕ, мм/год (16,77 [8,00; 20,00] vs 24,46 [14,50; 31,50]; Н/ШОЕ (104,00 [61,60; 120,60] vs 139,60 [115,10; 192,10]). Також ГКС терапія вплинула і на CEI, зменшуючи його вираженість за істотно меншими значеннями сечовини 5,05 [3,95; 5,40] проти 6,17 [5,18; 7,53] та креатиніну 73,40 [68,10; 74,50] проти 98,00 [86,00; 109,00] (таблиця 6.1).

Таблиця 6.1 – Істотні відмінності у пацієнтів обох груп

Показник	Група А	Група Б	p
ШОЕ, мм/год	16,77 [8,00; 20,00]	24,46 [14,50; 31,50]	< 0,05
Креатинін, мкмоль/л	73,40 [68,10; 74,50]	98,00 [86,00; 109,00]	< 0,05
Сечовина, мммоль/л	5,05 [3,95; 5,40]	6,17 [5,18; 7,53]	< 0,05
Н/ШОЕ	104,00 [61,60; 120,60]	139,60 [115,10; 192,10]	< 0,05

Таким чином, запропонована схема лікування пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ із включенням вищих доз ГКС (> 12 мг/д), супроводжувалась зменшенням вираженості як анемічного синдрому, так і зменшення активності системного запалення.

Висновки до розділу 6

До поступлення в стаціонар лікування у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ та без неї не відрізнялось, але не відповідало сучасним рекомендаціям. Пацієнти з супутньою АХЗ істотно частіше, ніж пацієнти без неї, потребували одночасного призначення трьох препаратів інгаляційно, один з яких глюкокортикостероїд (67,90 ± 3,81 % проти 32,10 ±3,8 %; p < 0,05), а фармакологічна корекція анемічного синдрому не проводилась.

Запропонована схема лікування з вищими дозами ГКС не викликала підвищення АТ, призводила до істотно вищого вмісту гемоглобіну (112,96 [108,50; 121,00] г/л проти 103,40 [101,00; 119,00] г/л); КП (0,99 [0,89; 1,03] проти 0,88 [0,78; 0,96]); та МСН (33,07 [29,62; 34,36] пг проти 29,44 [25,95; 32,00] пг); усі p < 0,05 без застосування спеціального протианемічного лікування. Також із застосуваням вищих доз ГКС супруводжувалось зменшенням вираженості активності системного запалення за: ШОЕ (16,77 [8,00; 20,00] мм/год проти 24,46 [14,50; 31,50] мм/год; Н/ШОЕ (104,00 [61,60; 120,60] проти 139,60 [115,10; 192,10]). Терапія з вищими дозами ГКС вплинула і на СЕІ, зменшуючи його вираженість за істотно меншими значеннями сечовини 5,05 [3,95; 5,40] ммоль/л проти 6,17 [5,18; 7,53] ммоль/л та креатиніну 73,40 [68,10; 74,50] мкмоль/л проти 98,00 [86,00; 109,00] мкмоль/л.

Основні положення положення цього розділу викладені у публцікаціях автора:

1. Радченко О.М., Федик О.В., Гута Р.Р. Гематологічні параметри у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією. Вісник української медичної стоматологічної академії. 2019;3(67):71-74.

2. Радченко О.М., Федик О.В. Активність запалення у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та анемією. Буковинський медичний вісник Т.25№1(97)2021:82-88.

3. Радченко О.М., Федик О.В. Запалення, гіпоксія, анемія в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень: огляд літератури та власні дослідження. Український пульмонологічний журнал. 2021; №2. С.58-62.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Незважаючи на удосконалення методів діагностики та лікування ХОЗЛ, у всьому світі спостерігається збільшення частоти та тяжкості перебігу цієї хвороби. Системні прояви ХОЗЛ часто недооцінюють, що призводить до його прогресування [51, 117, 190, 223, 225]. Одним із найменш вивчених та досліджених системних проявів ХОЗЛ є анемія хронічного захворювання. За даними літератури, анемія негативно впливає на клінічний перебіг ХОЗЛ, погіршує ефективність лікування, обтяжує прогноз [56, 64, 65, 72, 80, 93, 95, 108, 138, 154] та скорочує тривалість життя пацієнтів [157, 173, 185, 199, 233, 237, 238]. Це диктує необхідність більш детального вивчення поєднаного перебігу ХОЗЛ з АХЗ та розробки модифікованих підходів до діагностики та лікування.

Описано, що ХОЗЛ з анемією характеризується зростанням вмісту запальних біомаркерів у крові [64, 65, 93, 95, 108, 138, 154], однак вплив АХЗ на характер запалення, клінічні симптоми ХОЗЛ та показники ФЗД вивчений недостатньо, оскільки у більшості досліджень розглядалась лише залізодефіцитна анемія. Крім того, у хворих на ХОЗЛ з анемією стан адаптаційних процесів теж зазнає змін [153, 185, 199, 233, 237]. Все це обґрунтовує доцільність та актуальність нашого дослідження.

Першим завданням було визначити частоту та характер анемічного синдрому за умов ХОЗЛ та вплив його на особливості клініки. За різними науковими даними, поширеність АХЗ у пацієнтів з ХОЗЛ коливається від 6,5 % до 50,0 % [80, 93, 95, 108, 138, 154]. Поширеність анемії при ХОЗЛ досягала 26,5 % та частіше реєструвалась серед жінок (33,7 %), ніж серед чоловіків (20,7 %), причому у жінок анемія розвивалася у більш молодому віці [35]. В іншому дослідженні залізодефіцитна анемія зустрічалась у 6,4 % пацієнтів з ХОЗЛ, а анемія хронічного захворювання – у 16,3 % [5]. За результатами нашого дослідження, анемія зустрічалася у 31,6 % пацієнтів з ХОЗЛ, частіше серед чоловіків похилого віку, що перевищує частоту, подану у російському дослідженні [35] та загалом відповідає поширеності анемії в американському дослідженні.

Ми дослідили характер анемічного синдрому у хворих на ХОЗЛ та встановили, що у половини пацієнтів з ХОЗЛ анемія була нормохромна (46,67 ± 4,07 %), істотно рідше – гіпохромна (37,33 ± 3,95 %; $p < 0,05$) та найрідше - гіперхромна (16,00 ± 2,99 %; обидва $p < 0,05$). Нормохромна та гіперхромна анемії зустрічалися частіше у чоловіків, ніж серед жінок (64,29 ± 5,73 % проти 35,71 ± 5,73 %; 83,33 ± 7,61 % проти 16,67 ± 7,61 %; обидва $p < 0,05$), а серед пацієнтів з гіпохромною анемією гендерної різниці не виявили (44,64 ± 6,64 % чоловіків проти 55,36 ± 6,64 % жінок; $p > 0,05$). Отримані нами результати співпадають з даними досліджень ANTADIR (2005), Portillo K. та співавт. (2013), де анемія була переважно легкого чи середнього ступенів важкості, нормоцитарною, нормохромною, хоча спостерігались і мікроцитарна гіпохромна зі зниженням вмісту заліза, нормальним чи підвищеним рівнем трансферину, нормальним чи підвищеним рівнем феритину [138, 139]. Частота нормохромного характеру анемії у нашому дослідженні перевищує описану в інших даних літератури, згідно яких, у 85,1 % хворих на ХОЗЛ спостерігався залізодефіцитний характер анемії, а лише у 14,9 % - нормоцитарний, а гіпохромна мікроцитарна анемія була більш поширеною у жінок, ніж у чоловіків, на відміну від нормохромної нормоцитарної, яка зустрічалась дещо частіше серед чоловіків [35].

Важливо, що збільшення ступеня важкості АХЗ у нашому дослідженні супроводжувалось певними гемодинамічними розладами, передусім зростанням діастолічного артеріального тиску (від 81,07 ± 1,25 мм. рт. ст. до 87,56 ± 1,26 мм.рт.ст.; $p < 0,05$), що поєднувалось з тахіпное (від 23,03 ± 0,36 за хв до 26,55 ± 0,67 за хв; $p < 0,05$), що може бути першими непрямими ознаками формування хронічного легеневого серця з правошлуночковою недостатністю [138, 154. 199]. Крім того, в обстежених нами пацієнтів з важчим ступенем АХЗ був більш виражений запальний процес за ШОЕ (26,75 ± 3,97 мм/год проти 18,38 ± 1,22 мм/год; $p < 0,05$) з істотно нижчим вмістом моноцитів (2,67 ± 0,67 % проти 4,41 ± 0,31 %; 0,23 ± 0,05 10^9/л проти 0,36 ± 0,03 10^9/л; обидва $p < 0,05$), що супроводжувалось нижчим значеннями загального холестеролу (2,90 ± 0,38 ммоль/л проти 4,48 ± 0,54 ммоль/л та 4,13 ± 0,28 ммоль/л; обидва $p < 0,05$) та довшим протромбіновим часом (18,50 ± 0,50 с проти 16,85 ± 0,46 с; $p < 0,05$). Тобто, поглиблення АХЗ асоціювалось з активацією

запалення за прямими та непрямими ознаками. За даними літератури [94, 98, 99, 100, 103], низький вміст холестеролу є маркером тривалого запалення і може вказувати на його важкість.

Порівнюючи результати обстеження 150 хворих на ХОЗЛ та АХЗ з даними пацієнтів без АХЗ (100 пацієнтів), ми встановили, що за умов анемії з'являються певні клінічно-лабораторні та інструментальні відмінності. Зокрема, за умов АХЗ спостерігалось збільшення частоти більш важкого перебігу ХОЗЛ: IV ступінь важкості зустрічався істотно частіше (9,33 ± 2,37 % проти 3,44 ± 1,02 %, $p < 0,05$), а пацієнти частіше відносились до групи D, ніж до груп B та C. Ускладненням ХОЗЛ за умов АХЗ істотно частіше був IV ступінь дихальної недостатності (9,33 ± 2,37 % проти 3,44 ± 1,02 %, $p < 0,05$), а також у пацієнтів з ХОЗЛ за умов АХЗ була істотно нижчою сатурація кисню (92,69 ± 0,80 % проти 96,00 ± 0,41 %, $p < 0,05$).

Клінічна картина у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ відрізнялась більш вираженим кашлем (за ТОХ 24,75 ± 2,21 проти 19,75 ± 1,40 балів) та значними порушеннями діяльності вдома (3,13 ± 0,30 проти 2,13 ± 0,23 балів) і поза домом (3,00 ± 0,38 балів проти 2,00 ± 0,33 балів; усі $p < 0,05$). Важливо, що за умов супутньої АХЗ були зафіксовані істотно нижчі показники ЖЄЛ (63,66 ± 1,62 % і 69,67 ± 0,99 %, $p < 0,05$) та ФЖЄЛ (52,47 ± 1,77 % та 55,34 ± 1,15 %, $p < 0,05$). Отримані нами дані співпадають з даними літератури, в яких описано, що наявність анемії у пацієнтів з ХОЗЛ погіршувала клінічний перебіг хвороби та якість життя, хоча більшою мірою у жінок, не спостерігалось у нашому дослідженні [35]. У дослідженні Halpern M. T. et al. (2006) анемія негативно впливала на ефективність лікування, клінічний перебіг ХОЗЛ та прогноз. Petersen A.P. et al. (2016) вказували на високий ризик летального наслідку при загостренні ХОЗЛ за наявності анемії [117, 175].

Крім того, ми встановили певні відмінності у ліпідному метаболізмі за умов АХЗ у пацієнтів з ХОЗЛ. Отримані нами нижчі значення загального холестеролу (4,09 ± 0,23 ммоль/л та 5,96 ± 0,55 ммоль/л) та бета-ліпопротеїдів (40,28 ± 1,93 од. і 48,67 ± 2,01 од., обидва $p < 0,05$) у пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та АХЗ можна пояснити активацією запалення, яке призводить до посиленого використання ХС для будівництва нових клітин, зруйнованих у процесі запалення [188, 190, 191].

Нами вперше було досліджений перебіг ХОЗЛ залежно від характеру анемічного синдрому і виявлено, що у пацієнтів з нормохромною АХЗ частка сегментоядерних нейтрофілів в периферійній крові була істотно меншою, порівняно з гіперхромною (64,51 ± 1,06 % проти 68,93 ± 1,54 %; $p < 0,05$), а лімфоцитів більшою (21,87 ± 1,15 % проти 17,00 ± 0,99 %; $p < 0,05$). Більш того, показники функції зовнішнього дихання були суттєво гіршими у пацієнтів з нормохромною АХЗ, ніж за умов гіперхромного характеру анемії ЖЄЛ (61,08 ± 2,18 % проти 69,41 ± 3,38 %; $p < 0,05$). Гіпохромна анемія у пацієнтів з ХОЗЛ за параметрами ФЗД не відрізнялася від нормохромної, а параметри ФЗД також були істотно гіршими, ніж у пацієнтів з гіперхромною анемією (ПОШ, $МОШ_{25-50}$, $СОШ_{25-75}$, усі $p < 0,05$). Таким чином, найбільш несприятливий перебіг ХОЗЛ спостерігався за умов нормохромного характеру анемічного синдрому, що проявлялось активацією системного запалення з пригніченням імунного компоненту та більш вираженими порушеннями ФЗД.

Наступним завданням нашого дослідження було визначення активності синдромів запалення та ендогенної інтоксикації у пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та АХЗ. Встановлено, що перебіг ХОЗЛ за умов АХЗ супроводжувався більш вираженою активністю нейтрофільного запалення (паличкоядерні 5,48 % vs 4,58 %, сегментоядерні 68,34 % та 64,15 %, ШОЕ 19,09 vs 14,18 мм/год), істотно вищим значенням загального фібриногену (4,87 vs 3,28 г/л) та інтегральних прозапальних гематологічних маркерів - ІЗЛ (3,44 vs 1,18), Л/ШОЕ (15,07 vs 11,73), НН/ШОЕ (10,61 vs 6,78), Н/ШОЕ (145,13 vs 98,60), Н/Лі (4,21 ± 0,21 та 3,24), ІІЗ (24,20 vs 21,54), усі $p < 0,05$. Зростання вмісту нейтрофілів, на нашу думку, може бути результатом підвищення продукції цитокінів, зокрема гранулоцитарного колонієстимулювального фактора під впливом ендотоксинів. Роль нейтрофільних гранулоцитів у патогенезі ХОЗЛ дотепер вивчена недостатньо. Науковці припускають, що не тільки хронічне бронхіальне запалення, але й перибронхіальний фіброз та емфізема пов'язані з дисфункцією нейтрофілів, послабленням їх проапоптотичної дії та надмірною секрецією мієлопероксидази та нейтрофільної еластази [199, 233, 238].

Існують наукові дані, які вказують на те, що знижена сатурація кисню у пацієнтів з ХОЗЛ, що було продемонстровано нами у пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ з АХЗ, викликає активацію прозапального транскрипційного ядерного фактору каппа-В (proinflammatory transcription nuclear factor NF-kB), ІЛ-1 та ІЛ-6, що супроводжується дестабілізацією кількості гемопоетичних клітин та зміна периферійної мобілізації їх під час запалення [108, 157, 173, 185]. Одночасно активація системного запалення за умов ХОЗЛ починає впливати на метаболізм заліза через звичайні прозапальні (інтерлейкіни, інтерферони, тумор-некротичний фактор-α) та специфічні для метаболізму заліза (гепсидин, феритин) маркери, які пригнічують продукцію еритропоетину та підвищують експресію транспортного двовалентного металотранспортного білку (divalent metal transporter, DMT-1), внаслідок чого зростає поглинання заліза макрофагами та знижується експресія феропортину, що призводить до затримки заліза у макрофагах і недоступності його для еритропоезу [56, 64, 65, 80, 93, 95]. Інтерферон-γ підвищує експресію транспортного двовалентного металотранспортного білку (divalent metal transporter, DMT-1), внаслідок чого зростає поглинання заліза макрофагами та знижується експресія феропортину, що своєю чергою призводить до затримки заліза у макрофагах і недоступності його для еритропоезу [56, 64, 65]. Саме цим ми можемо пояснити наявність гіпохромного характеру анемії у пацієнтів з ХОЗЛ, хоча нами виявлена достовірна перевага нормохромного характеру АХЗ свідчить про залучення до патогенезу інших механізмів анемії, не пов'язаних з метаболізмом заліза.

За нашими даними, з сироваткових маркерів запалення вміст високочутливого СРБ та серомукоїдів були у 1,2 – 1,5 разів вищі за умов поєднання ХОЗЛ з АХЗ. Більш того вираженість системного запалення зростала по мірі поглиблення АХЗ та важкості ХОЗЛ, була більш вираженою у жінок та у пацієнтів старшого віку. Отримані нами дані співпадають з даними літератури, за якими значення СРБ були істотно вищі у пацієнтів з ХОЗЛ та залізодефіцитною анемією, особливо в осіб жіночої статі [35]. Інше вітчизняне дослідження свідчило про те, що у хворих на ХОЗЛ, які приймають будь-яку постійну терапію, рівень СРБ був нижчим, ніж у пацієнтів, які постійно базисної терапії не приймали [11].

Відомо, що запалення при ХОЗЛ втягує до патологічного процесу і імунну систему, що зумовлює імунодепресивний патогенетичний фенотип ХОЗЛ. Показником активності двох протилежних механізмів - системного неспецифічного запалення та специфічної відповіді імунної системи - є індекс Н/Лі [118, 140, 155, 160]. Ми встановили, що за умов загострення ХОЗЛ з АХЗ індекс Н/Лі був істотно більшим, ніж у здорових осіб, а також він зростав за умов розвитку несприятливих адаптаційних реакцій дистресу. Зростання індексу Н/Лі при ХОЗЛ підтверджується описаними в літературі позитивними кореляціями індексу з шириною розподілу еритроцитів (red cell distribution width, RDW) та середнім об’ємом тромбоцитів через руйнування мембрани еритроцитів та зменшення тривалості їх життя [85, 114]. Описані також позитивні кореляції індексу Н/Лі з гострофазовими показниками запалення, зокрема, з С-реактивним протеїном [118].

Ми виявили, що індекс Н/Лі прямо корелював з лейкоцитарним індексом інтоксикації ($r = 0,98$, $p < 0,001$) та обернено з індексами активності імунної ланки запалення (індексом імунної реактивності: $r = - 0,34$; $p < 0,05$; лімфоцитарно-гранулоцитарним індексом: $r = - 0,8$; $p < 0,001$; індексом алергізації: $r = - 0,63$; $p < 0,01$). Тобто, за нашими даними, зростання індексу Н/Лі свідчить не тільки про активацію нейтрофільного запалення, про що ми могли би судити і за абсолютним чи відносним вмістом молодих клітин нейтрофільного ряду, які здійснюють фагоцитоз, а й про депресію імунного захисту, який виступає регулювальним обмежувальним фактором системного запалення. Саме за умов імунодепресії виникає неконтрольована активація запалення з викидом великої кількості цитокінів (так званий цитокіновий штурм) і процес запалення стає неконтрольованим. Тому суттєве збільшення індексу Н/Лі може слугувати першим вказівником загрози надмірної активації запалення. Така наша думка доведена виявленим нами в обстежених хворих прямим кореляційним зв'язком індексу Н/Лі з рівнем фактора некрозу пухлин-альфа ($\tau = 0,3$; $p = 0,02$) - цитокіном переважно моноцитарно-макрофагального походження, який опосередковує такі системні процеси як шок, некроз, кахексія, анемія та хронічне запалення [109].

Дуже важливим результатом нашого дослідження ми вважаємо те, що показники активності запалення обернено корелювали з швидкісними параметрами ФЗД: ШОЕ корелювало з ІТ (r = - 0,58), $СОШ_{25-75}$ (r = - 0,77), ПОШ (r = - 0,69), $МОШ_{25}$ (r = - 0,78) та $МОШ_{75}$ (r = - 0,63); лейкоцити - з $СОШ_{25-75}$ (r = - 0,69), ПОШ (r = - 0,59), $МОШ_{25}$ (r = - 0,66), $МОШ_{75}$ (r = - 0,56), а сегментоядерні нейтрофіли - з $МОШ_{25}$ (r = - 0,61), усі $p < 0,05$. Рівні інтегральних гематологічних маркерів запалення, що прямо корелювали із серомукоїдами (ІЗЛ: r = 0,65), також обернено асоціювались з показниками ФЗД (Л/ШОЕ з ІТ: r = - 0,60; $СОШ_{25-75}$: r = - 0,85; ПОШ: r = - 0,71; $МОШ_{25}$: r = - 0,84; $МОШ_{75}$: r = - 0,65); (Н/ШОЕ з ІТ: r = - 0,61, $СОШ_{25-75}$: r = - 0,82, ПОШ: r = - 0,68, $МОШ_{25}$: r = - 0,82, $МОШ_{75}$: r = - 0,65), (НН/ШОЕ з $СОШ_{25-75}$: r = - 0,76, ПОШ: r = - 0,63, $МОШ_{25}$: r = - 0,76 та $МОШ_{75}$: r = - 0,65), усі $p < 0,05$). Це доводить те, що зниження показників ФЗД у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та АХЗ обумовлені більшою активністю хронічного персистуючого системного запалення.

На нашу думку, важливим патогенетичним механізмом розвитку АХЗ у пацієнтів з ХОЗЛ є активація ендогенної інтоксикації. Зокрема, ми виявили, що перебіг ХОЗЛ у поєднанні з АХЗ супроводжувався більш вираженим СЕІ за кількістю креатиніну (97,08 ± 2,56 мкмоль/л vs 84,25 ± 1,89 мкмоль/л), загального білірубіну та ЛІІ (3,22 ± 0,15 та 2,93 ± 0,13), усі $p < 0,05$. Важливо, що збільшення активності СЕІ статистично значимо асоціювалось з погіршенням бронхіальної прохідності. Так, рівень креатиніну істотно обернено корелював з $ОФВ_1$/ФЖЄЛ (r = - 0,94), $СОШ_{25-75}$ (r = - 0,76), ПОШ (r = - 0,65), $МОШ_{75}$ (r = - 0,78); вміст сечовини - з $ОФВ_1$ (r = - 0,67), ІТ (r = - 0,61), $СОШ_{25-75}$ (r = - 0,91), ПОШ (r = - 0,77), $МОШ_{25}$ (r = - 0,82), $МОШ_{75}$ (r = - 0,79); а кількість загального білірубіну - з ІТ (r = - 0,41), усі $p < 0,05$.

Отримані нами результати підтверджують дані інших наукових досліджень, за якими легенева патологія пов'язана з підвищенням синтезу продуктів ендогенної інтоксикації у крові внаслідок метаболічних порушень на клітинному рівні. Однією з ланок виникнення ендогенної інтоксикації у таких пацієнтів є гіпоксія, що викликає порушення тонусу периферійних судин, зміну реологічних властивостей крові,

кінетичних та морфологічних характеристик її формених елементів [76, 84, 109, 116, 134].

Наступним завданням нашого дослідження було визначити стан процесів адаптації та реактивності у пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та АХЗ. Ми вперше дослідили поширеність різних типів АР у пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та АХЗ. Дотепер цей аспект не був висвітлений в науковій літературі, хоча про частіший розвиток стрес-реакцій за умов бронхолегеневої патології свідчили попередні результати досліджень співпрацівників нашої кафедри [14, 16]. За результатами нашого теперішнього дослідження, у пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та АХЗ зустрічались усі типи АР, крім переактивації, найчастіше орієнтування (55,33 ± 4,06 %) та стрес (31,33 ± 3,78 %). Важливо, що сприятливі еустрес-реакції були виявлені істотно рідше у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ, ніж без супутнього анемічного синдрому (4,01 ± 1,60 % проти 14,38 ± 2,77 %; $p < 0,05$). Несприятливі дистрес-реакції загалом зустрічались у 31,24 ± 3,66 % хворих на ХОЗЛ з АХЗ.

Перебіг ХОЗЛ з АХЗ на тлі несприятливих дистрес-реакцій, згідно з отриманими нами результатами, супроводжувався активнішим синдромом запалення за лейкоцитами (8,48 ± 0,54 10^9/л проти 5,84 ± 0,60 10^9/л), сегментоядерними нейтрофілами (69,56 ± 0,95 % проти 56,25 ± 2,02 % та 6,10 ± 0,39 10^9/л проти 3,27 ± 0,30 10^9/л), за ШОЕ (20,96 ± 1,92 мм/год проти 8,50 ± 0,96 мм/год) та інтегральними індексами запалення (ІЗЛ; Л/ШОЕ; Н/ШОЕ; НН/ШОЕ; Н/Лі; ІІЗ), усі $p < 0,05$. Крім того, дистрес-реакції характеризувалися наростанням ендогенної інтоксикації зі збільшенням рівнів загального білірубіну (25,79 ± 4,43 мкмоль/л проти 8,82 ± 0,77 мкмоль/л) та сечовини (8,04 ± 1,22 ммоль/л проти 4,50 ± 0,70 ммоль/л), зниженням загального білку (63,72 ± 4,85 г/л проти 74,67 ± 0,67 г/л) та збільшенням інтегральних гематологічних індексів СЕІ (ЛІІ; ПІ), усі $p < 0,05$. Таким чином, дистрес-реакції асоціювалися переважно з інфекційним загостренням ХОЗЛ, важчим перебігом його та, ймовірно, більш вираженою потребою у застосуванні антибіотиків. Наші результати відповідають даним літератури, за якими лейкоцитоз із зростанням кількості сегментоядерних нейтрофілів вважається однією з характерних ознак запалення при дистрес-реакціях [14, 16].

Ми встановили, що інтегральні індекси активності імунної ланки у хворих на ХОЗЛ за умов АХЗ були істотно нижчими, ніж без неї (ІІР: 7,17 ± 0,51 проти 9,14 ± 0,51; ІАл: 0,60 ± 0,03 проти 0,85 ± 0,03; ЛіГІ: 2,81 ± 0,12 проти 3,66 ± 0,12; Лі/М: 6,75 ± 0,49 проти 8,45 ± 0,50; усі $p < 0,05$); індекси зменшувались зі збільшенням ступенів важкості ХОЗЛ та АХЗ, були істотно вищими у жінок, зменшувались з віком пацієнтів та корелювали з інтегральними гематологічними індексами запалення та ендогенної інтоксикації, а також прямо з рівнями фібриногену (Лі/Е: $r = 0,64$, $p < 0,02$) та серомукоїдів (ІАл: $r = 0,70$, $p < 0,002$), а також із задишкою (Лі/М: $r = 0,75$, $p < 0,005$), частотою пульсу (ІІР: $r = 0,23$, $p < 0,04$) та дихання (ІАл: $r = - 0,38$, $p < 0,006$; ЛіГІ: $r = - 0,30$, $p < 0,03$) і сатурацією кисню (ІАл: $r = 0,56$, $p < 0,003$). Тобто, імунна реактивність за умов поєднання з АХЗ була у пацієнтів з ХОЗЛ зниженою, що супроводжувалось тахіпное та зменшенням сатурації кисню, тобто, було несприятливим для перебігу основної патології.

Також ми виявили, що індекс адаптації був істотно нижчим за умов поєднання ХОЗЛ з АХЗ (0,34 ± 0,02 проти 0,88 ± 0,04; $p < 0,05$), він знижувався зі збільшенням ступеня важкості ХОЗЛ (GOLD II: 0,36 ± 0,02; проти GOLD Ш: 0,25 ± 0,02; GOLD IV: 0,28 ± 0,02) та по мірі зростання ступеня важкості АХЗ (0,35 ± 0,02 проти 0,25 ± 0,02 та 0,28 ± 0,02), був істотно меншим у старечому, ніж у середньому віці (0,26 ± 0,02 та 0,37 ± 0,03); та у жінок (0,26 ± 0,02 та 0,33 ± 0,02), усі $p < 0,05$. Крім того, індекс адаптації обернено корелював з інтегральними гематологічними маркерами запалення (Н/М; Н/Лі; ІІЗ; ІЗЛ) та з ендогенної інтоксикації (ІРВН; ЛІІ).

Серед пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та АХЗ істотно найчастіше, ніж без АХЗ були виявлені напружений та незадовільний стани адаптації (49,03 ± 4,01 % проти 28,00 ± 4,49 % та 48,39 ± 4,01 % проти 35,00 ± 4,97 %), тоді як задовільний її стан зустрічався істотно рідше (1,94 ± 1,11 % проти 35,00 ± 4,77 %), усі $p < 0,05$. Важливо, що перебіг ХОЗЛ з АХЗ у пацієнтів з незадовільним та напруженим станами адаптації супроводжувався більш вираженими синдромами системного запалення, ендогенної інтоксикації та бронхіальної обструкцієї. Отримані нами дані вперше демонструють взаємозв’язок стану адаптації з перебігом ХОЗЛ. Тому, незадовільний та напружений

стани адаптації можуть розглядатись як додаткові фактори ризику важчого перебігу ХОЗЛ, що і спостерігається за умов АХЗ.

В обстежених нами пацієнтів сприятливі еустрес-реакції були взагалі відсутні серед хворих на ХОЗЛ з супутньою АХЗ ІІІ ступеня важкості. Наші дослідження підтверджують, що адаптаційні реакції стресу переводять організм на низькі рівні реактивності, коли боротьба організму з СЕІ та підтримка гомеостазу стають пріоритетними напрямками для організму. Виявлене нами зниження індексів імунної реактивності ІІР, ІАл, ЛіГІ, Лі/М можна розцінювати як докази імуносупресії у разі хронічного впливу стрес-факторів [14, 16].

Край важливим є вдосконалення та оптимізація лікувальної тактики за умов поєднання ХОЗЛ з АХЗ. За одними даними, доведена ефективність комбінації препаратів заліза з еритропоетином у пацієнтів з ХОЗЛ та залізодефіцитною анемією [35]. Згідно інших досліджень, доцільність терапії анемії при ХОЗЛ препаратами заліза сумнівна, оскільки мікроорганізми використовують його для свого росту [50, 53, 65]. Також одночасне призначення препаратів заліза і вітаміну B_{12} виявилось неефективним і лише затягувало виявлення основної причини анемії і адекватну терапію. Також, на думку науковців, не слід якомога скоріше скоригувати тяжку анемію, оскільки виникає ризик подальшої гіперволемії і серцевої недостатності [153, 174]. Тобто, лікування супутнього анемічного синдрому у пацієнтів з ХОЗЛ дотепер залишається остаточно невирішеним.

За наявності наукових досліджень, присвячених з'ясуванню частоти анемії при ХОЗЛ та визначенню її патофізіологічних аспектів, до тепер практично відсутні рекомендації щодо тактики лікування пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ та АХЗ. За нашими даними, амбулаторне лікування ХОЗЛ загалом не відповідало сучасним рекомендаціям за GOLD. Постійну базову терапію на абмулаторному лікуванні в повному об'ємі для попередження або зменшення персистуючих симптомів хвороби отримували лише 67,87 ± 2,15 % хворих, тоді як решта (32,13 ± 2,15 %) використовували лише інгаляційні β2-агоністи короткої дії за потребою без базової терапії. Інгаляційні холінолітики, які є препаратами першого вибору бронхолітичної терапії ХОЗЛ, отримували поодинокі пацієнти. Важливо, що жоден пацієнт з ХОЗЛ

та супутньою АХЗ не отримував амбулаторно лікування анемічного синдрому, не дивлячись на те, що у 21,13 ± 3,33 % анемія була середньої важкості.

Ми запропонували модифіковану схему лікування пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ із застосуванням високих доз системних глюкокортикостероїдів (ГКС) (> 12 мг) і оцінили її ефективність. Виявилось, що її застосування супроводжувалось зменшенням вираженості анемічного синдрому, так і активності системного запалення, що проявлялось істотно вищим вмістом гемоглобіну (112,96 ± 2,45 г/л проти 103,40 ± 2,59 г/л; $p < 0,05$), Крім того, спостерігалось статистично достовірне зниження активності системного запалення, що привело до нижчого значення ШОЕ (16,77 ± 2,43 мм/год проти 24,46 ± 2,61 мм/год; $p < 0,05$). Застосування модифікованої схеми лікування супроводжувалось також нижчими інтегральними індексами вираженості СЕІ (ІРВН, ЛІІ, ЯІІ). Тобто, патогенетичною ланкою впливу запропонованої схеми лікування можна вважати зниження активності запалення та СЕІ, що у кінцевому результаті могло призвести до зменшення продукції цитокінів.

На нашу думку, супутня АХЗ зумовлює новий клінічний фенотип ХОЗЛ з АХЗ, який потребує зміни підходів до лікування таких пацієнтів з використанням високих доз ГКС. Необхідність виділення окремого клінічного фенотипу ХОЗЛ з АХЗ визначається не лише особливостями перебігу основної хвороби, а й діагностичними та лікувальними підходами.

Таким чином, за нашими результатами ХОЗЛ з АХЗ характеризується важчим та ускладненим перебігом ХОЗЛ із більш вираженими бронхіальною обструкцією та легеневою рестрикцією, важчою дихальною недостатністю, активацією синдромів запалення та ендогенної інтоксикації, порушенням адаптації та імунної реактивності, що вимагає більш активної базової глюкокортикостероїдної терапії.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота вирішує конкретне наукове завдання – покращення діагностики та лікування ХОЗЛ у поєднанні з АХЗ на підставі вивчення клінічних особливостей та показників ФЗД, активності синдромів запалення, ендогенної інтоксикації, реактивності й адаптації.

1. Анемія хронічного захворювання зустрічалася у 15,8 % пацієнтів з ХОЗЛ та характеризувалась переважно легким перебігом (82,0 %), нормохромним характером (100 %) з нормальними значеннями середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (МСН: 30,66 ± 0,53пг), середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (МСНС: 32,72 ± 0,80 г/л); сироваткового заліза (8,2 ± 1,2 мкмоль/л); феритину (250,55 ± 40,14 нг/мл), трансферину (215,94 ± 15,82 мг/дл), загальної залізозв'язувальної здатності сироватки (60,44 ± 5,03 мкмоль/л), насичення трансферину залізом (14,13 ± 2,01 %).

2. За умов поєднання ХОЗЛ з АХЗ спостерігалось збільшення частоти більш важкого перебігу ХОЗЛ (IV ст. 9,33 % vs 3,44 % II ст., частіше D, ніж B та C), що проявлялось нижчою сатурацією кисню (92,69 % vs 96,00 %), більш вираженими суб'єктивними ознаками (кашель, наявність мокротиння, відчуття стиснення в грудях за Тестом оцінки ХОЗЛ -ТОХ); порушенням діяльності вдома і поза домом (3,13 vs 2,13 та 3,00 vs 2,00 балів); гіршими параметрами функції зовнішнього дихання (життєва ємність легень 63,66 % vs 69,67 %; її форсоване значення 52,47 % vs 55,34 %), усі $p<0,05$. Зі збільшенням важкості АХЗ істотно зростали діастолічний артеріальний тиск (від 81,07 до 87,56 мм.рт.ст.) та частота дихання (від 23,03 до 26,55 на хв.), усі $p<0,05$.

3. Поєднаний перебіг ХОЗЛ з АХЗ характеризувався активацією запального синдрому, що проявлялося вищим вмістом паличкоядерних (5,48 % vs 4,58 %) та сегментоядерних (68,34 % vs 64,15 %) нейтрофілів, ШОЕ (19,09 vs 14,18 мм/год) та інтегральних запальних гематологічних індексів: індексу зсуву лейкоцитів (ІЗЛ: 3,44 vs 1,18), відношень лейкоцитів до ШОЕ (Л/ШОЕ: 15,07 vs 11,73), несегментоядерних нейтрофілів до ШОЕ (НН/ШОЕ: 10,61 vs 6,78), нейтрофілів до ШОЕ (Н/ШОЕ: 145,13 vs 98,60), нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Лі: 4,21 vs 3,24) та інтегрального індексу запалення (ІІЗ: 24,20 vs 21,54); усі $p < 0,05$. Це асоціювалось з погіршенням

швидкісних показників функції зовнішнього дихання (ШОЕ корелювало з індексом Тіффно: r=-0,58, СОШ$_{25-75}$: r=-0,77, ПОШ: r=-0,69, МОШ$_{25}$: r=-0,78 та МОШ$_{75}$: r=-0,63; лейкоцити - з СОШ$_{25-75}$: r=-0,69, ПОШ: r= -0,59, МОШ$_{25}$: r=-0,66, МОШ$_{75}$: r=-0,56; сегментоядерні нейтрофіли - з МОШ$_{25}$: r=-0,61, усі $p < 0,05$).

4. У пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та АХЗ виявлено більш виражену ендогенну інтоксикацію за кількістю креатиніну (97,08 vs 84,25 мкмоль/л) та лейкоцитарним індексом інтоксикації (ЛІІ: 3,22 vs 2,93), обидва $p < 0,05$, що істотно асоціювалось з погіршенням бронхіальної прохідності (креатинін корелював з ОФВ$_1$/ФЖЄЛ (r=-0,94), СОШ$_{25-75}$ (r=-0,76), ПОШ (r=-0,65), МОШ$_{75}$ (r=-0,78); сечовина - з ОФВ$_1$ (r=-0,67), ОФВ$_1$/ФЖЄЛ (r=-0,83), індексом Тіффно (r=-0,61), СОШ$_{25-75}$ (r=-0,91), ПОШ (r=-0,77), МОШ$_{25}$ (r=-0,82), МОШ$_{75}$ (r=-0,79); загальний білірубін - з індексом Тіффно (r=-0,41), усі $p < 0,05$).

5. У пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та АХЗ істотно частіше виявляли дистрес-реакції, ніж сприятливі реакції еустресу (40,66 % vs 4,01 %) з більш вираженими синдромами запалення (за лейкоцитами, сегментоядерними нейтрофілами, ШОЕ, інтегральними запальними індексами ІЗЛ, Л/ШОЕ, Н/ШОЕ, НН/ШОЕ, Н/Лі, ІІЗ) та ендогенної інтоксикації (за сечовиною, білірубіном, індексами ІРВН, ЛІІ, ПІ) і пригніченням імунної відповіді (за лімфоцитами 16,42 % vs 31,00 %); у пацієнтів з поєднаною патологією частіше діагностувались напружений і незадовільний стани адаптації (49,03 % vs 28,00 % та 48,39 % vs 35,00 %) та був нижчим індекс адаптації (0,34 vs 0,88), усі $p < 0,05$.

6. Ведення пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та АХЗ не включало діагностику та корекцію анемічного синдрому. У пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ після курсу стаціонарного лікування з вищими дозами ГКС виявився істотно вищий вміст гемоглобіну 112,96 [108,50; 121,00] vs 103,40 [101,00; 119,00], КП 0,99 [0,89; 1,03] проти 0,88 [0,78; 0,96], та МСН 33,07 [29,62; 34,36] vs 29,44 [25,95; 32,00] без застосування спеціального протианемічного лікування. Схема лікування пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ із включенням вищих доз ГКС (> 12 мг/д), супроводжувалась зменшенням вираженості активності системного запалення за: ШОЕ, мм/год (16,77 [8,00; 20,00] vs 24,46 [14,50; 31,50]; Н/ШОЕ (104,00 [61,60; 120,60] vs 139,60 [115,10; 192,10]). Також ГКС терапія

вплинула і на CEI, зменшуючи його вираженість за істотно меншими значеннями сечовини 5,05 [3,95; 5,40] проти 6,17 [5,18; 7,53] та креатиніну 73,40 [68,10; 74,50] проти 98,00 [86,00; 109,00].

Список використаних джерел

1. Бичкова С.А. Клінічна та імунологічна характеристика різних фенотипів хронічного обструктивного захворювання легень. Лікарська справа. 2017; 3: 42-44.
2. Годлевский А.І., Саволюк С.І. Діагностика та моніторинг ендотоксикозу у хірургічних хворих. Нова книга, Вінниця; 2015, 232 с. (Україна).
3. Довгий П.Г., Забияков Н.А. Изменения эритроцитов у больных хронической обструктивной болезню легких пожилого и старческого возраста. Геронтология. 2013; 3: 3-26.
4. Ковчун А.В., Кмита В.В., Медвєдєва І. М. та ін. Показники обміну заліза у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Буковинський мед. вісник. 2018; 22 (4): 54-61.
5. Ковчун А.В., Кмита В.В., Приступа Л.Н. Клінічно-функціональна характеристика хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від показників червоного паростка крові та вмісту розчинних трансферинових рецепторів. Lviv Clinical Bulletin. 2018; 4(24): 33-38.
6. Кузубова Н., Привалова Е., Титова О. Симтоматический эритроцитоз и анемия при хронической обструктивной болезни легких. Врач. 2013; 2: 29-31.
7. МОЗ України. Залізодефіцитна анемія: уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги [Інтернет]. 2015 [цитовано 2021 лист 02]. Наказ № 709/2015. 02.11.2015. Доступно на: https://www.dec.gov.ua/mtd/zalizodeficzytna-anemiya/
8. МОЗ України. Хронічне обструктивне захворювання легені: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах [Інтернет]. 2013 [цитовано 2021 лист 02]. Наказ № 555/2013. 27.06.2013. 146 с. Доступно на: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0555282-13
9. Нейко Є.М., Герич П.Р., Островський М.М. Дослідження змін імунокомпетентних клітин у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Архів клінічної медицини. 2009(2): 38-41.
10. Островський М.М., Герич П.Р. До питань поліморбідності та коморбідності у хворих на ХОЗЛ. Український пульмонологічний журнал. 2011; 4: 19-24.

11. Перцева Т.О., Михайліченко Д.С. Взаємозв'язок клініко–антропометричних даних та системного запалення у хворих на ХОЗЛ. Медичні перспективи 2015; 20(4): 16-22.
12. Пилипів Л. І. Клініко-лабораторні особливості та адаптаційні процеси у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з ожирінням [дисертаційна робота]. Львів. ЛНМУ імені Данила Галицького. 2019. 224 с.
13. Радченко О. М., Пилипів Л. І., Жуков В. Тестування функції легень за рівнями лептину у пацієнтів із хронічною обструктивною хворобою легень. Журнал освіти, здоров'я та спорту.2017;7(3):231-238.10.
14. Радченко О.М, Федик О.В, Гута Р.Р. Гематологічні параметри у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. 2019; 19(3): 71-74.
15. Радченко О.М. COVID-19 і хронічне обструктивне захворювання легень: точки дотику та зони ризику. Здоров'я України. 2020; 8: 16-17.
16. Радченко О.М. Значення визначення адаптаційних процесів у хворих з гострою та хронічною бронхолегеневою патологією. Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(4): 66-71.
17. Радченко О.М., Пилипів Л.І. Психоемоційний статус хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: віковий аспект. Ендокринна патологія у віковому аспекті. 24-25 лист 2016; Харків. Харків: ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»; 2016: 72-3.
18. Радченко О.М., Пилипів Л.І., Федик О.В. Показник відношення нейтрофілів до лімфоцитів крові при хронічному обструктивному захворюванні легень: клінічне значення. Український пульмонологічний журнал 2020;2(108):41-44.
19. Радченко О.М., Стрільчук Л.М. Роль серомукоїдів у патогенезі внутрішньої патології та діагностичне значення їх визначення.Практикуючий лікар.2017;2:45-48.
20. Радченко О.М., Федик О.В. Активність запалення у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та анемією. Буковинський медичний вісник Т.25№1(97)2021:82-88.

21. Радченко О.М., Федик О.В. Активність запалення у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та анемією. Матеріали науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» 19 листопада 2020 року. С.243-245.
22. Радченко О.М., Федик О.В. Гематологічні параметри у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб» присвяченої 100-річчю від народження академіка Л.Т.Малої. 15-16 жовтня 2019 року. С.171-172.
23. Радченко О.М., Федик О.В. Запалення, гіпоксія, анемія в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень: огляд літератури та власні дослідження. Український пульмонологічний журнал. 2021; №2. С.58-62.
24. Радченко О.М., Федик О.В. Поширеність поєднання хронічного обструктивного захворювання легень з анемією. “Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку”, присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої м. Харків, 11-12 квітня 2019 року. С.206.
25. Радченко О.М., Федик О.В. Проблема діагностики анемічного синдрому у хворих на бронхіальну астму та ХОЗЛ. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. №2(123).2020. Матеріали конференції «Алергійні захворювання в клінічній практиці» 10 квітня 2020 року м. Харків. С.70.
26. Радченко О.М., Федик О.В. Хронічне обструктивне захворювання легень та анемія. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Пульмонологія та коморбідність» 28-29 березня 2019 року.
27. Радченко О.М., Федик О.В. Хронічне обструктивне захворювання легень та анемія (огляд літератури та власні дослідження). Практикуючий лікар. 2019;8(4):5-8.
28. Радченко О.М., Федик О.В., Гута Р.Р. Гематологічні параметри у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією. Вісник української медичної стоматологічної академії. 2019;3(67):71-74.

29. Радченко О.М., Федик О.В., Філіпюк А.Л., Зенін В.В. Анемія хронічного захворювання (АХЗ) при серцевій та дихальній недостатності: порівняльний аналіз. Польський журнал прикладних наук.2020;5(2):26-29.ISSN2451-1544.doi: https://doi.org/10.34668/ PJAS.2019.5.2.05.
30. Радченко ОМ. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб. Львів: Ліга прес, 2004. 232 с. 44.
31. Радченко ОМ. Значення визначення адаптаційних процесів у хворих з гострою та хронічною бронхолегеневою патологією. Медична гідрологія та реабілітація, 2009;7(4):66-71.
32. Рекалова О.М., Панасюкова О.Р. Застосування лейкоцитарних індексів при імунологічній оцінці активності запального процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Астма та алергія. 2017 (1): 27-30.
33. Рилов А.І., Кравець М.С. Особливості клініко-діагностичного перебігу абдомінального сепсису. Шпитальна хірургія. 2005; 4: 98-100.
34. Снєгірьов П. ХОЗЛ у дзеркалі GOLD-2017; від науково-технічних інновацій до практично-лікувальних можливостей. Український мед. часопис. 2017; 3: 54-59.
35. Ульянова М.И. Гендерные аспекты клиники и лечение больных хронической обструктивной болезню легких и анемией. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Воронеж. 2017; 22 с.
36. Федик О.В. Вплив анемії на перебіг хронічного обструктивного захворювання легень та стан серцево-судинної системи. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» 15 листопада 2019 року. С.122.
37. Федик О.В. Особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з анемією хронічної хвороби. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» березень-травень 2021 року. С.49-50.

38. Фещенко Ю. І., Гаврисюк В. К., Дзюблик О. Я., Мостовой Ю. М., Перцева Т. О., Полянська М. О., Ячник А. І., Яшина Л. О. Стандарти діагностики та лікування ХОЗЛ. Український пульмонологічний журнал. 2019; (2): 5-18.
39. Хухліна О.С., Урсул О.О., Воєвідка О. С., Гайдичук В. С. Патогенетичні особливості впливу хронічного панкреатиту на перебіг хронічного обструктивного захворювання легень. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2017; 2: 151-152. DOI 10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7739
40. Центр медичної статистики МОЗ України. Українська база медико-статистичної інформації «Здоров'я для всіх» [онлайн]. 2020. Доступно на: http://medstat.gov.ua/ukr/news.html?id=242
41. Черепій Н.В. Виявлення та оцінка факторів ризику хронічного обструктивного захворювання легень у пацієнтів із вперше встановленим діагнозом. Буковинський медичний вісник. 2017; 21(2): 121-6.
42. Abdulai R.M., Jensen T.J., Patel N.R., Polkey M.I., Jansson P., B.R. Celli, and S.I.Rennard. Deterioration of Limb Muscle Function during Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(4):433–449.
43. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. J Glob Health. 2015; 5(2): 020415. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4693508/
44. Afsar B, Kanbay M, Afsar RE. et al. Hypoxia inducible factor-1 protects against COVID19:Ahypothesis.Med.Hypotheses.2020;143:109857.DOI:10.1016/j.mehy.2020.109857
45. Ahmed G, Gazzar E, Gehan F et al. Evaluation of erythropoietin hormone in COPD patients during exacerbation and after remission. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 2017; 66: 27-32.
46. Alex Pizzini, Magdalena Aichner, Thomas Sonnweber, Ivan Tancevski, Günter Weiss, Judith Löffler-Ragg. The Significance of iron deficiency and anemia in a real-life COPD cohort. Int J Med Sci. 2020; 17(14): 2232–2239. Published online 2020 Aug 19. doi: 10.7150/ijms.46163

47. Alexa Nuñez, Viviana Marras, Matevz Harlander, Evgeni Mekov, Cristina Esquinas, Matjaz Turel, David Lestan, Rosen Petkov, Nikolay Yanev, Pietro Pirina, Silvia Negri, Marc Miravitlles, Miriam Barrecheguren. Association Between Routine Blood Biomarkers and Clinical Phenotypes and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020; 15: 681–690. Published online 2020 Mar 31. doi: 10.2147/COPD.S240720
48. Almagro P., Soriano J.B. Underdiagnosis in COPD: a battle worth fighting. Lancet Respir Med. 2017; 5(5): 367-8.
49. Amrani Y., A.L. Lazaar, R. Hoffman et al. Activation of p55 tumor necrosis factoralpha receptor1 coupled to tumor necrosis factor receptorassociated factor 2 stimulates intercellular adhesion molecule1 expression by modulating a thapsigarginsensitive pathway in human tracheal smooth muscle cells. Mol. Pharmacol. 2009; 58(1): 237-245.
50. Anand I, Gupta P. How to treat Anemia in Heart Failure. Blood. 2020;2. Doi: 12.1182/blood.2019004004
51. Andreassen H, Vestibo J. COPD as a systemic disease: an epidemiological perspective. European Respiratory Journal. 2003; 22: 1-5.
52. Angelo Zinellu, Arduino A. Mangoni. The Emerging Clinical Significance of the Red Cell Distribution Width as a Biomarker in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. J Clin Med. 2022; 11(19): 5642. Published online 2022 Sep 25. doi: 10.3390/jcm11195642
53. Anzueto A, Miravitlles M. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a need for action. Am J Med. 2018;131:15–22. doi:10.1016/j.amjmed.2018.05.003
54. Aparna Balasubramanian, Robert J. Henderson, Nirupama Putcha, Ashraf Fawzy, Sarath Raju, Nadia N. Hansel, Neil R. MacIntyre, Robert L. Jensen, Gregory L. Kinney, William W. Stringer, Craig P. Hersh, Russell P. Bowler, Richard Casaburi, MeiLan K. Han, Janos Porszasz, Barry J. Make, Meredith C. McCormack, Robert A. Wise. Haemoglobin as a biomarker for clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. ERJ Open Res. 2021 Jul; 7(3): 00068-2021. Published online 2021 Jul 26. doi: 10.1183/23120541.00068-2021

55. Ariazi JL, Duffy KJ, Adams DF. et al. Discovery and Preclinical Characterization of GSK1278863 (Daprodustat), a Small Molecule Hypoxia Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitor for Anemia. J. Pharmacol. Exp. Ther.2017; 363(3): 336-347. DOI: 10. 1124/jpet.117.242503

56. Arsham A.M., Howell J.J., Simon M.C. A novel hypoxia-inducible factor-independent hypoxic response regulating mammalian target of rapamycin and its targets. J. Biol. Chem. 2003; 278: 29655–29660. doi: 10.1074/jbc.M212770200.

57. Bagdonas E, Raudoniute J, Bruzauskaite I, Aldonyte R. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. Int.J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2015; 10: 995-1013. DOI: 10.2147/COPD.S82518

58. Barba R, de Casasola GG, Marco J, et al. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: a readmission prognosis factor. Curr Med Res Opin. 2012; 28(4): 617–622. doi:10.1185/03007995.2012.675318

59. Barnes P. J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J. Allergy Clin. Immunol. 2016; 138(1): 16-27. DOI:10.1016/j.jaci.2016. 05.011

60. Becker K. A., Riethmüller J., Seitz A. P., Gardner A., Boudreau R., Kamler M., Kleuser B., Schuchman E., Caldwell C. C., Edwards M. J., et al. Sphingolipids as targets for inhalation treatment of cystic fibrosis. Adv. Drug Deliv. Rev. 2018; 133: 66–75. doi: 10.1016/j.addr.2018.04.015.

61. Bellipady Shyam Prasad Shetty, Sindaghatta Krishnarao Chaya, Sravan Kumar V, Maheswarappa Mahendra, Biligere Siddaiah Jayaraj, Komarla Sundararaja Lokesh, Koustav Ganguly, Padukudru Anand Mahesh. Inflammatory Biomarkers Interleukin 1 Beta (IL-1β) and Tumour Necrosis Factor Alpha (TNF-α) Are Differentially Elevated in Tobacco Smoke Associated COPD and Biomass Smoke Associated COPD. Toxics. 2021 Apr; 9(4): 72. Published online 2021 Apr 1. doi: 10.3390/toxics9040072

62. Bienes-Martínez R., Ordóñez A., Feijoo-Cuaresma M., Corral-Escariz M., Mateo G., Stenina O., Jiménez B., Calzada M.J. Autocrine stimulation of clear-cell renal carcinoma cell migration in hypoxia via HIF-independent suppression of thrombospondin-1. Sci. Rep. 2012; 2: 788. doi: 10.1038/srep00788.

63. Bodas M., Pehote G., Silverberg D., Gulbins E., Vij N. Autophagy augmentation alleviates cigarette smoke-induced CFTR-dysfunction, ceramide-accumulation and COPD-emphysema pathogenesis. Free Radic. Biol. Med. 2019; 131: 81–97. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.023.].

64. Bolton C.E., Evans M., Ionescu A.A. et al. Insulin resistance and inflammation: a further systemic complication of COPD. COPD. 2007; 4: 1216.

65. Boshuizen M., van Hezel M.E., van Manen L., Straat M., Somsen Y.B.O., Spoelstra-de Man A.M.E., Blumberg N., van Bruggen R., Juffermans N.P. The effect of red blood cell transfusion on iron metabolism in critically ill patients. Transfusion. 2019; 59: 1196–1201. doi: 10.1111/trf.15127.

66. Boutou AK, Hopkinson NS, Polkey MI et al. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: an insight into its prevalence and pathophysiology. Clin. Sci. (Lond). 2015; 128: 283-295.

67. Boutou AK, Karrar S, Hopkinson NS et al. Anemia and survival in chronic obstructive pulmonary disease: a dichotomous rather than a continuous predictor. Respiration. 2015; 85: 126-131.

68. Brasse-Langel C., Karim Z., Letteron P. et al. Intestinal DMT_1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and regradation. Gastroenterology. 2011; 140(4): 1261-1271.

69. Brightling C, Greening N, Brightling C et al. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. Eur. Respir. J. 2019; 54(2): 1900651. DOI:10.1183/13993003. 00651-2019

70. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. Clinical chemistry. 2003; 49(10): 1573–8.

71. Çağla Koç, Füsun Şahin. What Are the Most Effective Factors in Determining Future Exacerbations, Morbidity Weight, and Mortality in Patients with COPD Attack? Medicina (Kaunas) 2022 Feb; 58(2): 163. Published online 2022 Jan 21. doi: 10.3390/medicina58020163

72. Camaschella C. Iron deficiency. Blood. 2019; 133(1): 30–9.

73. Catherine Owusuaa, Simone A. Dijkland, Daan Nieboer, Carin C. D. van der Rijt, Agnes van der Heide. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med. 2022; 22: 125. Published online 2022 Apr 4. doi: 10.1186/s12890-022-01911-5

74. Cavailles A, Dixrnier B, Goupil F et al. Comorbidities of COPD. European Respiratory Review. 2013; 22: 454-759.

75. Chambellan A., Chailleux E., Similowski T. et al. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. ANTADIR Observatory Group.Chest. 2005; 128: 1201–1208.

76. Chen B. K.S. Lam, Y. Wang et al. Hypoxia dysregulates the production of adiponectin and plasminogen activator inhibitor1 independent of reactive oxygen species in adipocytes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006; 341: 549-556.

77. Chiricozzi E., Loberto N., Schiumarini D., Samarani M., Mancini G., Tamanini A., Lippi G., Dechecchi M.C., Bassi R., Giussani P., et al. Sphingolipids role in the regulation of inflammatory response: From leukocyte biology to bacterial infection. J. Leukoc. Biol. 2018; 103:445–456. doi: 10.1002/JLB.3MR0717-269R.

78. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J Suppl. 2001; 34:50.

79. Cloonan S. M., Mumby Sh., I. M. Adcock I. M., Choi A. M.K., Chung K. F., QuinlanGr. The “Iron”-y of Iron Overload and Iron Deficiency in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J. Am J Respir Crit Care Med. 2017; 196(9): 1103–1112. doi: 10.1164/rccm.201702-0311PP

80. Cloonan SM, Glass K, Laucho-Contreras ME, Bhashyam AR, Cervo M, Pabón MA, Konrad C, Polverino F, Siempos II, Perez E, et al. Mitochondrial iron chelation ameliorates cigarette smoke-induced bronchitis and emphysema in mice. Nat Med. 2016; 22: 163–174.

81. Copur AS, Fulambarker A, Molnar J, et al. Role of anemia in home oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. Am J Ther. 2015; 22(5): 361–366. doi:10.1097/MJT.0b013e3182785f7c

82. Corlateanu A, Mendez Y, Wang Y, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art. Pulmonology. 2020; 26(2): 95-100. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019. 10.006
83. Cormack J.J., Lopes da Silva M., Ferraro F., Patella F., Cutler D.F. Weibel-Palade bodies at a glance. J. Cell Sci. 2017; 130: 3611–3617. doi: 10.1242/jcs.208033.
84. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. Eur Respir J. 2007; 29(5): 923–929. doi:10.1183/09031936.00137106
85. Curbelo J, Rajas O, Arnalich B. et al. Neutrophil Count Percentage and Neutrophil-Lymphocyte Ratio as Prognostic Markers in Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. Arch Bronconeumol. 2019; 55(9): 472-477. doi: 10.1016/j.arbres.2019.02.005.
86. De Cunto G., Brancaleone V., Riemma M.A., Cerqua I., Vellecco V., Spaziano G., Cavarra E., Bartalesi B., D'Agostino B., Lungarella G., et al. Functional contribution of sphingosine-1-phosphate to airway pathology in cigarette smoke-exposed mice. Br. J. Pharmacol. 2019 doi: 10.1111/bph.14861.
87. De Meo DL, Mariani T, Bhattacharya S, Srisuma S, Lange C, Litonjua A. et al. Integration of genomic and genetic approaches implicates IREB2 as a COPD susceptibility gene. Am J Hum Genet. 2009; 85(4): 493–502.
88. Decramer M, Janssens W, Miravitlles M. Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2012; 379(9823): 1341–1351. doi:10.1016/S0140-6736(11)60968-9
89. Diana Cardoso, Esperanza Perucha. Cholesterol metabolism: a new molecular switch to control inflammation. Clin Sci (Lond). 2021. 135(11): 1389–1408. Published online 2021 Jun 4. doi: 10.1042/CS20201394
90. Elena Jurevičienė, Greta Burneikaitė, Laimis Dambrauskas, Vytautas Kasiulevičius, Edita Kazėnaitė, Rokas Navickas, Roma Puronaitė, Giedrė Smailytė, Žydrūnė Visockienė, Edvardas Danila. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Comorbidities in Lithuanian National Database: A Cluster Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2022; 19(2): 970. Published online 2022 Jan 15. doi: 10.3390/ijerph19020970

91. Elizabeth Perez, Jonathan R. Baker, Silvana Di Giandomenico, Pouneh Kermani, Jacqueline Parker, Kihwan Kim, Jianjun Yang, Peter J. Barnes, Sophie Vaulont, Joseph M. Scandura, Louise E. Donnelly, Heather Stout-Delgado, Suzanne M. Cloonan. Hepcidin is essential for alveolar macrophage function and is disrupted by smoke in a murine COPD model. J Immunol. Author manuscript; available in PMC 2021 Nov 1. Published in final edited form as: J Immunol. 2020 Nov 1; 205(9): 2489–2498. Published online 2020 Sep 21. doi: 10.4049/jimmunol.1901284
92. Ellis P, Turner A. What do alpha-1 antitrypsin levels tell us about chronic inflammation in COPD? Arch Bronconeumol. 2020; 56(2): 72–73. doi:10.1016/j.arbres.2019.06.010
93. Ergan B., Ergün R. Impact of anemia on short-term survival in severe COPD exacerbations: a cohort study. Int. J. Chron.Obstruct.Pulmon. Dis. 2016; 11: 1775-83.
94. Faguin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. Blood. 1992; 79(8): 1987-94.
95. Fawzy A, Putcha N, Paulin LM, et al. SPIROMICS and COPD Gene Investigators. Association of thrombocytosis with COPD morbidity: the SPIROMICS and COPD Gene cohorts. Respir Res. 2018; 19(1): 20. doi:10.1186/s12931-018-0717-z. Int J Med Sci. 2020; 17(14): 2232–2239.
96. Ferrari M, Manea L, Anton K. et al. Anemia and hemoglobin serum levels are associated with exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. Pulm. Med. 2015; 8: 15-58.
97. Ferrucci L, Maggio M, Bandinelli S, Basaria S, Lauretani F, Ble A, et al. Low testosterone levels and the risk ofanemia in oldermen and women. Arch Intern Med. 2006; 166: 1380–8.
98. Fidan A, Tokmak M, Kiral N. et al. Anemia in COPD and related factors. Chest. 2010; 10: 1378.
99. Fischer BM, Pavlisko E, Voynow JA. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011; 6: 413–21.
100. Fraenkel P.G. Anemia of Inflammation: A Review. Med.Clin.North. Am. 2017; 101(2): 285-296. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.09.005

100. Fu-zhen Yuan, Wei Shui, Yan-li Xing, Yuan-yuan Niu, Xin Zhang, Chang-ran Zhang. Association of Red Cell Index and Adverse Hospitalization Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Acute Exacerbation: A Retrospective Cohort Study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022; 17: 2263–2275. Published online 2022 Sep 15. doi: 10.2147/COPD.S373114

101. Gadre SK, Jhand AS, Abuqayas S et al. Effect of Anemia on Mortality in Mechanically Ventilated Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J. Intensive Care Med. 2017; 1: 16-22.

102. Gangopadhyay S. Kandi V.V., Surendra K. B. Lipids of Erythrocyte Membranes of COPD Patients: A Quantitative and Qualitative Study. COPD Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 9(4): 322-3; DOI:10.3109/15412555.2012.668581

103. Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. Nat Rev Immunol. 2015; 15:500–510

104. Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I. Red cell macrocytosis in COPD patients without respiratory insufficiency: A brief report Respir.Med. 2007; 101: 349-52.

105. George J. Kontoghiorghes and Christina N. Kontoghiorghe Galaris D., Barbouti A., Pantopoulos K. Iron and Chelation in Biochemistry and Medicine: New Approaches to Controlling Iron Metabolism and Treating Related Diseases Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship. Cells. 2020; 9(6): 1456.

106. Gerós A., Simmons A., Drakesmith H., Aulicino A., and Frost J. The battle for iron in enteric infections. Immunology. 2020; 161(3): 186–199. doi: 10.1111/imm.13236

107. Ghio AJ. Disruption of iron homeostasis and lung disease. Biochim Biophys Acta. 2009; 1790(7): 731–9.

108. Glaser U.G., Fandrey J. Sphingolipids in inflammatory hypoxia. Biol. Chem. 2018; 399: 1169–1174. doi: 10.1515/hsz-2018-0173.

109. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). From the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. 2021.

110. Guenter Weiss, Tomas Ganz, and Lawrence T. Goodnough. Anemia of Inflammation. Blood. 2019. Jan.3. №133(1):40-50.

111. Guerreiro I, Soccal PM., Guerreiro I, et al. COPD and phenotypes. Rev Med Suisse. 2019;15(671):2082-2086.

112. Gulliksson M., Carvalho R.F.S., Ullera E., Nilsson G. Mast cell survival and mediator secretion in response to hypoxia. PLoS ONE. 2010; 5: e12360. doi: 10.1371/journal.pone.0012360.

113. Günay E, Sarınç Ulaşlı S, Akar O et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. Inflammation. 2014; 37: 374–380.

114. Haja Mydin H, Murphy S, Clague H, Sridharan K, Taylor IK. Anemia and performance status as prognostic markers in acute hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013; 8: 151–157. doi:10.2147/COPD.S39403

115. Hajdamowicz N.H., Hull R.C., Foster S.J., Condliffe A.M. The impact of hypoxia on the host-pathogen interaction between neutrophils and Staphylococcus aureus. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20: 5561. doi: 10.3390/ijms20225561.

116. Halpern MT, Zilberberg MD, Schmier JK, Lau EC, Shorr AF. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Cost Eff Resour Alloc. 2006; 4(1): 17. doi:10.1186/1478-7547-4-17

117. Hoenderdos K, Condliffe A. The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease. Too little, too late or too much, too soon? Am J Respir Cell Mol Biol. 2013; 48(5): 531-9.

118. Hurst J. R., Donaldson G. C., Wilkinson T. M. A., Perera W. R., Wedzicha J. A. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. European Respiratory Journal. 2005; 26: 846-852; DOI: 10.1183/09031936.05.00043405 BMC Infect Dis. 2009; 9.

119. Iglesias J. R., Díez-Manglano J., López García F, Díaz Peromingo J.A, Almagro P. and Aguilar J.M.V. Management of the COPD Patient with Comorbidities: An Experts Recommendation Document. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020; 15: 1015–1037.

120. Inken Padberg, Alice Schneider, Jessica Lee Rohmann, Sean Walter Kelley, Ulrike Grittner, Bob Siegerink. Impact of COPD and anemia on motor and cognitive performance in the general older population: results from the English longitudinal study

of ageing. Respir Res. 2020; 21: 40. Published online 2020 Feb 3. doi: 10.1186/s12931-020-1305-6

121. Iva Hlapčić, Daniela Belamarić, Martina Bosnar, Domagoj Kifer, Andrea Vukić Dugac, Lada Rumora. Combination of Systemic Inflammatory Biomarkers in Assessment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnostic Performance and Identification of Networks and Clusters. Diagnostics (Basel). 2020; 10 (12): 1029. Published online 2020 Nov 30. doi: 10.3390/diagnostics10121029

122. Jakobsson P., Jorfeldt L. Oxygen supplementation increases glucose tolerance during euglycaemic hyperinsulinaemic glucose clamp procedure in patients with severe COPD and chronic hypoxaemia. Clin. Physiol. Funct. Imaging. 2006; 26: 271-274.

123. Janciauskiene S, DeLuca DS, Barrecheguren M, Welte T, Miravitlles M. Serum levels of Alpha1-antitrypsin and their relationship with COPD in the General Spanish Population. Arch Bronconeumol. 2020; 56(2): 76–83. doi:10.1016/j.arbres.2019.03.001

124. John M., Lange A., Hoernig S. et al. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. Anker Int. J. Cardiol. 2005; 2: 34-43.

125. Josef Yayan, Markus Bald, Karl-Josef Franke. No Independent Influence of Statins on the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Rate: A Cohort Observation Study Over 10 Years. Int J Gen Med. 2021; 14: 2883–2892. Published online 2021 Jun 28. doi: 10.2147/IJGM.S309647

126. Josipovic I., Pflüger B., Fork C., Vasconez A.E., Oo J.A., Hitzel J., Seredinski S., Gamen E., Heringdorf D.M.Z., Chen W., et al. Long noncoding RNA LISPR1 is required for S1P signaling and endothelial cell function. J. Mol. Cell. Cardiol. 2018; 116: 57–68. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.01.015.

127. Jun Dai, Huan Wang, Ying Liao, Lei Tan, Yingjie Sun, Cuiping Song, Weiwei Liu, Xusheng Qiu, Chan Ding. Coronavirus Infection and Cholesterol Metabolism. Front Immunol. 2022; 13: 791267. Published online 2022 Apr 21. doi: 10.3389/fimmu.2022.791267

128. Kaplan JM, Sharma N, Dikdan S. Hypoxia-Inducible Factor and Its Role in the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19(2): 389.DOI: 10.3390/ijms19020389

129. Karandashova S., Kummarapurugu A.B., Zheng S., Chalfant C.E., Voynow J.A. Neutrophil elastase increases airway ceramide levels via upregulation of serine palmitoyltransferase. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2018; 3: 206–214. doi: 10.1152/ajplung.00322.2017.

130. Kawabata H. Transferrin and transferrin receptors update. Free. Radic. Boil. Med. 2019; 133: 46–54. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.037.

131. Kentson M, Leanderson P, Jacobson P, Persson HL. Oxidant status, iron homeostasis, and carotenoid levels of COPD patients with advanced disease and LTOT. Eur Clin Respir J. 2018; 5(1): 1447221.. doi: 10.1080/20018525.2018.1447221.

132. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. Chest. 2013;144(1):266–73.

133. Kollert F, Tippelt A, Müller C et al. Hemoglobin levels above anemia thresholds are maximally predictive for long term survival in COPD with chronic respiratory failure. Respir. Care. 2013; 58: 1204-12.

134. Korashy R., Armin Y., Moussa H. et al. Study the relationship of erythropoietin and chronic obstructive pulmonary disease. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosus. 2012; 61: 53-57.

135. Krishnan G, Grant BJ, Muti PC, et al. Association between anemia and quality of life in a population sample of individuals with chronic obstructive pulmonary disease. BMC Pulm Med. 2006; 6(1): 23. doi:10.1186/1471-2466-6-23

136. Lange P, Halpin DM, O'Donnell DE, MacNee W. Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV1Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:3-12. doi: 10.2147/COPD.S859

137. Lasocki S., Puy H., Mercier G., Lehmann S. Impact of iron deficiency diagnosis using hepcidin mass spectrometry dosage methods on hospital stay and costs after a prolonged ICU stay: Study protocol for a multicentre, randomised, single-blinded medico-economic trial. Anaesth. Crit. Care Pain Med. 2017; 36: 391–396. doi: 10.1016/j.accpm.2017.04.009.

138. Leuzzi G, Galeone C, Taverna F, Suatoni P, Morelli D, Pastorino U. C-reactive protein level predicts mortality in COPD: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir Rev. 2017; 26(143): 160070. doi:10.1183/16000617.0070-2016

139. Lindong Yuan, Lili Li, Tong Yu, Ziyun Yang, Tingting Jiang, Qiuxia Ma, Jun Qi, Yan Shi, Peige Zhao. The correlational study about neutrophil-to-lymphocyte ratio and exercise tolerance of chronic obstructive pulmonary disease patients. Medicine (Baltimore). 2020; 99 (33): e21550. Published online 2020 Aug 14. doi: 10.1097/MD.0000000000021550

140. Liu-Cheng Li, Yong-Yue Han, Zhi-Hui Zhang,Wen-Cheng Zhou, Hong-Mei Fang, Jiao Qu, and Lian-Di Kan. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment and Pharmacist-Led Medication Management. Drug Des Devel Ther. 2021; 15: 111–124.

141. Lodge K.M., Cowburn A.S., Wei Li, and Alison M.Condliffe. The impact of hypoxia on neutrophil degranulation and consequences for the host. Lodge K.M., Cowburn A.S., Wei Li, and Alison M.Condliffe. Int J Mol Sci. 2020; 21(4): 1183.

142. Lu S., Natarajan S.K., Mott J.L., Kharbanda K.K., Harrison-Findik D.D. Ceramide Induces Human Hepcidin Gene Transcription through JAK/STAT3 Pathway. PLoS ONE. 2016; 11:e0147474. doi: 10.1371/journal.pone.0147474.

143. Mac Nee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2005; 2(4): 258–266. doi:10.1513/pats.200504-045SR

144. Machado MPA, Álvarez BI, Duarte GHG. Association between anemia and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in Cartagena Colombia: a prospective cohort study. 2019; 19 (2): e7602.Doi:10.5867.medwave.2019.02.7602.

145. Marathias KP, Agroyannis B, Mavromoustakos T et al. Hematocrit-lowering effect following inactivation of renin-angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. Curr. Top. Med. Chem. 2004; 4: 483-86.

146. Maria Pérez-Peiró, Mariela Alvarado, Clara Martín-Ontiyuelo, Xavier Duran, Diego A. Rodríguez-Chiaradía, Esther Barreiro. Iron Depletion in Systemic and Muscle Compartments Defines a Specific Phenotype of Severe COPD in Female and Male Patients: Implications in Exercise Tolerance. Nutrients. 2022 Oct; 14(19): 3929. Published online 2022 Sep 22. doi: 10.3390/nu14193929

147. Martinez-Rivera C, Portillo K, Munoz-Ferrer A, et al. Anemia is a mortality predictor in hospitalized patients for COPD exacerbation. Copd. 2012; 9(3): 243–250. doi:10.3109/15412555.2011.647131

148. Mathers C.D., Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. Plos. Med. 2006; 3: 442.

149. Maximilian Wollsching-Strobel, Sarah Bettina Schwarz, Tim Mathes, Daniel Sebastian Majorski, Pouya Heidari, Doreen Kroppen, Friederike Sophie Magnet, Wolfram Windisch. Anemia Severely Reduces Health-Related Quality of Life in COPD Patients Receiving Long-Term Home Non-Invasive Ventilation. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021; 16: 2963–2971. Published online 2021 Oct 28. doi: 10.2147/COPD.S328404

150. Mc. Donald V.M, Wood L.G., Holland A.E., Gibson P.G. Obesity in COPD: to treat or not to treat? Expert Rev Respir Med. 2017;11 (2): 81-3.

151. McCormack J.J., Lopes da Silva M., Ferraro F., Patella F., Cutler D.F. Weibel-Palade bodies at a glance. COPD. J. Cell Sci. 2017; 130: 3611–3617. doi: 10.1242/jcs.208033.

152. McGarry T, Biniecka M, Veale DJ. et al. Hypoxia, oxidative stress and inflammation. Free Radic.Biol.Med. 2018; 125: 15-24. doi:10.1016/j.freeradbiomed. 2018. 03.042

153. Mehul S Patel, Elizabeth McKie, Michael C Steiner, Steven J Pascoe, Michael I Polkey. Anaemia and iron dysregulation: untapped therapeutic targets in chronic lung disease? BMJ Open Respir Res. 2019; 6(1): e000454. Published online 2019 Aug 30. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000454

154. Mekov E, Yanev N, Petkov R, Kostadinov D. Neutrophil to lymphocyte ratio in COPD. Thoracic Med. 2018; X(3):8–15.

155. Melissa H. Roberts, Douglas W. Mapel, Hans Petersen. Comparative Causal Analysis of the Effects of Long-Acting Muscarinic Antagonist Versus No Long-Acting Bronchodilator Use on Readmission or Mortality After Hospitalization for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Drugs Real World Outcomes. 2020; 7(1): 1–17. Published online 2019 Dec 2. doi: 10.1007/s40801-019-00171-w

156. Menouab AM, Painab J, Pivettec C et al. Import. of comorbidis in the anemia of COPD. Rev. Mal. Respir. 2016; 33: 565-72.

157. Michael Bogart, Yuhang Liu, Todd Oakland, Marjorie Stiegler. Evaluating Triple Therapy Treatment Pathways in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Machine-Learning Predictive Model. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022; 17: 735–747. Published online 2022 Apr 6. doi: 10.2147/COPD.S336297

158. Mi-Hye Kim, Yong-Hwan Kim, Duk-Chul Lee. Relationships of Serum Iron Parameters and Hemoglobin with forced expiratory volume in 1 second in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Korean J Fam Med. 2018; 39(2): 85–89. Published online 2018 Mar 22. doi: 10.4082/kjfm.2018.39.2.85

159. Mohammad Emami Ardestani, Nooshin Alavi Naeini. Evaluation of the prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. J Res Med Sci. 2022; 27: 50. Published online 2022 Jul 29. doi: 10.4103/jrms.JRMS_512_20

160. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. Cell. 2017; 168(3): 344–61.

161. Najafinobar N, Venkatesan S, von Sydow L, Klarqvist M, Olsson H, Zhou XH. et al. ToF-SIMS mediated analysis of human lung tissue reveals increased iron deposition in COPD (GOLD IV) patients. Sci Rep. 2019; 9(1): 10060.

162. Nakamura T., Naguro I., Ichijo H., Nakmura T. Iron homeostasis and iron-regulated ROS in cell death, senescence and human diseases. Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Gen. Subj. 2019; 1863:1398–1409. doi: 10.1016/j.bbagen.2019.06.010

163. Natasha Cordeiro dos Santos, Marc Miravitlles, Aquiles Assunção Camelier, Victor Durier Cavalcanti de Almeida, Roberto Rodrigues Bandeira Tosta Maciel, Fernanda Warken Rosa Camelier. Prevalence and Impact of Comorbidities in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2022; 85(3): 205–220. Published online 2022 May 27. doi: 10.4046/trd.2021.0179

164. Nirupama Putcha, Ashraf Fawzy, Gabriel G. Paul, Allison A. Lambert, Kevin J. Psoter, Venkataramana K. Sidhaye, John Woo, J. Michael Wells, Wassim W. Labaki, Claire M. Doerschuk, Richard E. Kanner, MeiLan K. Han, Carlos Martinez, Laura M. Paulin, Fernando J. Martinez, Robert A. Wise, Wanda K. O'Neal, R. Graham Barr.

Anemia and Adverse Outcomes in a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Population with a High Burden of Comorbidities. An Analysis from SPIROMICS. Ann Am Thorac Soc. 2018; 15(6): 710–717. doi: 10.1513/AnnalsATS.201708-687OC

165. Nishimura M., Makita H., Nagai K., et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 185 (1): 44-52.

166. Nuñez A, Sarasate M, Loeb E, Esquinas C, Miravitlles M, Barrecheguren M. Practical guide to the identification and diagnosis of asthma-COPD overlap (ACO). COPD. 2019; 16: 1–7. doi:10.1080/15412555.2019.1575802

167. Nuñez A., Marras V., Harlander M., Mekov E., Turel M., D. Lestan D., Petkov R., Yanev N., Pirina P., Negri S., Miravitlles M., and Barrecheguren M. Association Between Routine Blood Biomarkers and Clinical Phenotypes and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020; 15: 681–690.

168. Oltmanns K.M. Hypoxia causes glucose intolerance in humans. K.M. Oltmanns, H. Gehring, S. Rudolf et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 169: 1231-1237.

169. Ottolenghi S., Zulueta A., and Caretti A. Iron and Sphingolipids as Common Players of (Mal) Adaptation to Hypoxia in Pulmonary Diseases. Int J Mol Sci. 2020; 21(1): 307.

170. Ozyilmaz S, Akgul O, Uyarel H. et al. The importance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Rev Port Cardiol. 2017; 36(4): 239-246. doi: 10.1016/j.repc.2016.09.014.

171. Paliogiannis P, Fois AG, Sotgia S et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and clinical outcomes in COPD: recent evidence and future perspectives. Eur Respir Rev. 2018; 27(147). pii: 170113. doi: 10.1183/16000617.0113-2017.

172. Park SC, Kim YS, Kang YA, et al. Hemoglobin and mortality in patients with COPD: a nationwide population-based cohort study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 1599–1605. doi:10.2147/COPD

173. Pascual-González Y, López-Sánchez M, Dorca J, Santos S. Defining the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COPD: a systematic literature review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 3651–3662. doi:10.2147/COPD

174. Perlstein T.S., Pande R., Berliner N., Vanasse G.J. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in subgroups of elderly persons with anemia: association with anemia of inflammation. Blood. 2011; 117(10): 2800-2806.

175. Peter Santer, Anne McGahey, Matthew C Frise, Nayia Petousi, Nick P Talbot, Richard Baskerville, Mona Bafadhel, Annabel H Nickol, Peter A Robbins. Intravenous iron and chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. BMJ Open Respir Res. 2020; 7(1): e000577. Published online 2020 Jun 21. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000577

176. Porter L.M., Cowburn A.S., Farahi N., Deighton J., Farrow S.N., Fiddler C.A., Juss J.K., Condliffe A.M., Chilvers E.R. Hypoxia causes IL-8 secretion, Charcot Leyden crystal formation, and suppression of corticosteroid-induced apoptosis in human eosinophils. Clin. Exp. Allergy. 2016; 47: 770–784. doi: 10.1111/cea.12877.

177. Portillo K, Belda J, Anton P, Casan P. High frequency of anemia in COPD patients admitted in a tertiary hospital. Rev Clin Esp. 2007; 207(8): 383–387. doi:10.1157/13108755

178. Portillo K., Martinez-Rivera C., Ruiz-Manzano J. Anaemia in chronic obstructive pulmonary disease. Does it really matter? Int. J. Clin. Pract. 2013; 67: 558-565.

179. Punnonen K, Suominen P, Kuusinen A, Kuiper-Kramer E. Clinical use of soluble transferrin receptor. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2000; 38(4): 377.

180. Quaderi S.A., Hurst J.R. The unmet global burden of COPD. Glob Health Epidemiol Genom. 2018; 3: e 4. https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pmc/articles/ PMC5921960/

181. Rafael Suárez-Del-Villar-Carrero, Diego Martinez-Urbistondo, Amanda Cuevas-Sierra, Iciar Ibañez-Sustacha, Alberto Candela-Fernandez, Andrea Dominguez-Calvo, Omar Ramos-Lopez, Juan Antonio Vargas, Guillermo Reglero, Paula Villares-Fernandez, Jose Alfredo Martinez. Hematological- and Immunological-Related Biomarkers to Characterize Patients with COVID-19 from Other Viral Respiratory Diseases. J Clin Med. 2022; 11(13): 3578. Published online 2022 Jun 21. doi: 10.3390/jcm11133578

182. Raolat M. A., T. J. Jensen, N. R. Patel, M. I. Polkey, P. Jansson, Bartolomé R. C., and S. I. Rennard. Deterioration of Limb Muscle Function during Acute Exacerbation of

Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Respir Crit Care Med. 2018; 197(4): 433–449.

183. Raskin J, Marks T, Miller A. Phenotypes and characterization of COPD: A Pulmonary rehabilitation perspective. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2018; 38 (1): 43 - 48. doi: 10.1097/HCR.0000000000000271

184. Rasmussen L, Christensen S, Lenler-Petersen P, Johnsen SP. Anemia and 90-day mortality in COPD patients requiring invasive mechanical ventilation. Clin Epidemiol. 2010; 3: 1–5. doi:10.2147/CLEP.S12885

185. Ravi Bhaskar, Seema Singh, Pooja Singh. Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT and spirometric indices and its correlation to clinical characteristics. Afr Health Sci. 2018; 18(1): 90–101. doi: 10.4314/ahs.v18i1.13

186. Renassia C., Peyssonnaux C. New insights into the links between hypoxia and iron homeostasis. Curr. Opin. Hematol. 2019; 26: 125–130. doi: 10.1097/MOH.0000000000000494.

187. Rockfield S., Chhabra R., Robertson M., Rehman N., Bisht R., Nanjundan M. Links Between Iron and Lipids: Implications in Some Major Human Diseases. Pharm. 2018; 11: 113. doi: 10.3390/ph11040113.

188. Rodríguez-Mañero M, López-Pardo E, Cordero A, Ruano-Ravina A, Novo-Platas J, Pereira-Vázquez M. et al. A prospective study of the clinical outcomes and prognosis associated with comorbid COPD in the atrial fibrillation population. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2019; 14:371–80.

189. Ross O'Hagan, Alex R. Berg, Christin G. Hong, Philip M. Parel, Nehal N. Mehta, Heather L. Teague. Systemic consequences of abnormal cholesterol handling: Interdependent pathways of inflammation and dyslipidemia. Front Immunol. 2022. 13: 972140. Published online 2022 Aug 26. doi: 10.3389/fimmu.2022.972140

190. Sal E., Yenicesu I., Celik N. Relationship between obesity and iron deficiency anemia: is there a role of hepcidin? Hematology. 2018; 23 (8): 542-548.

191. Sara Ottolenghi, Aida Zulueta, Anna Caretti. Iron and Sphingolipids as Common Players of (Mal)Adaptation to Hypoxia in Pulmonary Diseases. Int J Mol Sci. 2020; 21(1): 307. Published online 2020 Jan 2. doi: 10.3390/ijms21010307

192. Sarika Pandey, Rajiv Garg, Surya Kant, Priyanka Gaur. Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Anemia as Comorbidity in North Indian Population. Adv Biomed Res. 2018; 7: 152. Published online 2018 Dec 19. doi: 10.4103/abr.abr_128_18

193. Sarkar M, Rajta P, Khatana J. et al. Anemia in COPD: Prevalence, pathogenesis, and potential impact. Lung India. 2015; 32(2): 142-151.

194. Sasu BJ, Cooke KS, Arvedson TL. et al. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. Blood. 2010; 115(17): 3616-24.

195. Schönhofer B, Wenzel M, Geibel M. et al. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Crit.Care Med. 1998; 26: 1824-28.

196. Schwartz A.J., Das N.K., Ramakrishnan S.K., Jain C., Jurkovic M.T., Wu J., Nemeth E., Lakhal-Littleton S., Colacino J.A., Shah Y.M. Hepatic hepcidin/intestinal HIF-2α axis maintains iron absorption during iron deficiency and overload. J. Clin. Investig. 2018; 129: 336–348. doi: 10.1172/JCI122359.

197. Segal LN, Martinez FJ. Chronic obstructive pulmonary disease subpopulations and phenotyping. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141 (6): 1961 - 1971. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.035

198. Seon Cheol Park, Young Sam Kim, Young Ae Kang, Eun Cheol Park, Cheung Soo Shin, Dong Wook Kim, Chin Kook Rhee. Hemoglobin and mortality in patients with COPD: a nationwide population-based cohort study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 1599–1605. Published online 2018 May 16. doi: 10.2147/COPD.S159249

199. Shorr. A.F., Doyle J., Stern L., Dolgitser M., Zilberberg M.D. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications. Curr. Med. Res. Opin. 2016; 24(4): 1123-1130.

200. Shukla SD, Walters EH, Simpson JL. et al. Hypoxia-inducible factor and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease. Respirology. 2020; 25 (1): 53-63. DOI: 10.1111/resp.13722

201. Silverberg DS, Mor R, Weu MT, Schwartz D, Schwartz IF, Chernin G. Anemia and iron deficiency in COPD patients: prevalence and the effects of correction of the anemia with erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron. BMC Pulm Med. 2014; 14: 24. doi:10.1186/1471-2466-14-24

202. Similowski T., Agustí A., Mac Nee W. et al. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. Eur. Respir. J. 2006; 27: 390-396.

203. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. The European respiratory journal. 2019. 53(5): 22-25.

204. Siyang Zeng, Mehrdad Arjomandi, Yao Tong, Zachary C Liao, Gang Luo. Developing a Machine Learning Model to Predict Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: Retrospective Cohort Study. J Med Internet Res. 2022; 24(1): e28953. Published online 2022 Jan 6. doi: 10.2196/28953

205. Song SN, Tomosugi N, Kawabata H et al. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. Blood. 2010; 116(18): 3627-3633.

206. Steiner D.R.S., Gonzalez N.C., Wood J.G. Mast cells mediate the microvascular inflammatory response to systemic hypoxia. J. Appl. Physiol. 2003; 94: 325-34. DOI:10.1152/ japplphysiol.00637.2002

207. Stiell IG, Clement CM, Aaron SD et al. Clinical characteristics associated with adverse events in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. 2014; 186: 193-204.

208. Strilchuk L, Pylypiv L. Tumor-necrotizing factor α and its role in pathogenesis of heart and gallbladder disorders.Polish Journal of Applied Sciences. 2019; 5: 32-36. DOI: 10. 19260/PJAS.2019.5.1.05

209. Su-Jong Kim-Dorner, Torben Schmidt, Alexander Kuhlmann, Johann-Matthias Graf von der Schulenburg, Tobias Welte, Heidrun Lingner. Age- and gender-based comorbidity categories in general practitioner and pulmonology patients with COPD. NPJ Prim Care Respir Med. 2022; 32: 17. Published online 2022 May 2. doi: 10.1038/s41533-022-00278-8

210. Suresh M.V., Balijepalli S., Zhang B., Singh V.V., Swamy S., Panicker S., Dolgachev V.A., Subramanian C., Ramakrishnan S.K., Thomas B., et al. Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1alpha Promotes Inflammation and Injury Following Aspiration-Induced Lung Injury in Mice. Shock. 2019; 52: 612–621. doi: 10.1097/SHK.0000000000001312.

211. Suzanne M. Cloonan, Sharon Mumby, Ian M. Adcock, Augustine M. K. Choi, Kian Fan Chung, Gregory J. Quinlan. The “Iron”-y of Iron Overload and Iron Deficiency in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Nov 1; 196(9): 1103–1112. Published online 2017 Nov 1. doi: 10.1164/rccm.201702-0311PP

212. Tal S, Adir Y, Stein N, et al. COPD Exacerbator Phenotype is Inversely Associated with Current Smoking But Not with Haptoglobin Phenotype Isr Med Assoc J. 2019; 21(1): 19-23. Isr Med Assoc J. 2019. PMID: 30685900

213. Terence Ho, Matthew Nichols, Gayatri Nair, Katherine Radford, Melanie Kjarsgaard, Chynna Huang, Anurag Bhalla, Nicola Lavigne, Manali Mukherjee, Michael Surette, Joseph Macri, Parameswaran Nair. Iron in airway macrophages and infective exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 2022; 23: 8. Published online 2022 Jan 12. doi: 10.1186/s12931-022-01929-7

214. Thomas L, Thomas C. Detection of iron restriction in anaemic and non-anaemic patients: New diagnostic approaches. European journal of haematology. 2017; 99(3): 262–8.

215. Thomas Sonnweber, Alex Pizzini, Ivan Tancevski, Judith Löffler-Ragg, Günter Weiss. Anaemia, iron homeostasis and pulmonary hypertension: a review. Intern Emerg Med. 2020; 15(4): 573–585. Published online 2020 Feb 10. doi: 10.1007/s11739-020-02288-1

216. Tingyu Tang, Zongju Li, Xiaoling Lu, Jianzong Du. Development and validation of a risk prediction model for anxiety or depression among patients with chronic obstructive

pulmonary disease between 2018 and 2020. Ann Med. 2022; 54(1): 2181–2190. Published online 2022 Aug 2. doi: 10.1080/07853890.2022.2105394

217. Tkaczyszyn M, Jankowska EA, Drozd M. Monitoring of iron status in patients with heart failure. Eur. Heart. J. Suppl. 2019; 21: 32-35. Doi: 10.1093/eurheartj/suz231.

218. Toft-Petersen AP, Torp-Pedersen C, Weinreich UM., Rasmussen BS. Association between hemoglobin and prognosis in patients admitted to hospital for COPD. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2016; 11: 2813-20.

219. Tsantes A. E., Tassiopoulos S.T., Papadhimitriou S.I. et al. Theophylline treatment may adversely affect the anoxia-induced erythropoietic response without suppressing erythropoietin production. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2003; 59: 379-383.

220. Tsantes A.E., Papadhimitriou S.I., Tassiopoulos S.T. et al. Red cell macrocytosis in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory Medicine. 2004; 98: 1117-1123.

221. Tsoupras A., Lordan R., Zabetakis I. Inflammation, not Cholesterol, is a Cause of Chronic Disease. Nutrients. 2018. 10(5): 604. Published online 2018 May 12. doi: 10.3390/nu10050604

222. Vasquez A, Logomarsino JV. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease and the potential role of iron deficiency. Copd. 2016; 13(1): 100–109. doi:10.3109/15412555.2015.1043519

223. Vernon Schabert, Surbhi Shah, Ulf Holmgren, Claudia Cabrera. Prescribing pathways to triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the United States. Ther Adv Respir Dis. 2021; 15: 17534666211001018. Published online 2021 Apr 18.

224. Volani C, Paglia G, Smarason SV, Pramstaller PP, Demetz E, Pfeifhofer-Obermair C, Metabolic Signature of Dietary Iron Overload in a Mouse Model. Cells. 2018. 7(12): 21-26.

225. Walter RE, Wilk JB, Larson MG, et al. Systemic inflammation and COPD: the Framingham Heart Study. Chest. 2008; 133(1): 19–25. doi:10.1378/chest.07-0058

226. Wei Xiong, Mei Xu, Bigyan Pudasaini, Xuejun Guo, and Jinming Liu. The influence of anemia on one-year exacerbation rate of patients with COPD-PH. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020; 15: 681–690.

227. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of Inflammation. Blood. 2019; 133(1): 40-50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500

228. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. The New England journal of medicine. 2005; 352(10): 1011–23.

229. Wen Zhou, Jie Tan . The expression and the clinical significance of eosinophils, PCT and CRP in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary infection. J Transl Res. 2021; 13(4): 3451–3458.

230. WHO. The top 10 causes of death: WHO; 2018 [updated 25.05.2018. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.

231. William Z. Zhang, Clara Oromendia, Sarah Ann Kikkers, James J. Butler, Sarah O'Beirne, Kihwan Kim, Wanda K. O'Neal, Christine M. Freeman, Stephanie A. Christenson, Stephen P. Peters, J. Michael Wells, Claire Doerschuk, Nirupama Putcha, Igor Barjaktarevic, Prescott G. Woodruff, Christopher B. Cooper, Russell P. Bowler, Alejandro P. Comellas, Gerard J. Criner, Robert Paine, III, Nadia N. Hansel, Meilan K. Han, Ronald G. Crystal, Robert J. Kaner, Karla V. Ballman, Jeffrey L. Curtis, Fernando J. Martinez, Suzanne M. Cloonan. Increased airway iron parameters and risk for exacerbation in COPD: an analysis from SPIROMICS. Sci Rep. 2020; 10: 10562. Published online 2020 Jun 29. doi: 10.1038/s41598-020-67047-w

232. Wouters HJCM, van der Klauw MM, de Witte T. Etal. Association of anemia with health-related quality of life and survival: a large population-based cohort study. Haematologica. 2019; 104 (3): 468-476. Doi:10.3324/haematol.2018;195552.

233. Xiong W, Xu M, Zhao Y, Wu X, Pudasaini B, Liu JM. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017; 12: 615–625. doi:10.2147/COPD.S124041

234. Xiong W., Xu M., Pudasaini B. et al. Influence of anemia on one-year exacerbation rate of patients with COPD-PH. BMC Pulm Med. 2018; 18(1): 143.

235. Yang Bai, Liang Wen, Yulong Zhao, Jianan Li, Chen Guo, Xiaobin Zhang, Jiaming Yang, Yushu Dong, Litian Ma, Guobiao Liang, Yun Kou, Enxin Wang. Clinical course and outcomes of COVID-19 patients with chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective observational study in Wuhan, China. Medicine (Baltimore). 2022; 6: 101(18): e29141. Published online 2022 May 13. doi: 10.1097/MD.0000000000029141

236. Yeon-Mok Oh, Joo Hun Park, Eun-Kyung Kim, Sung Chul Hwang, Hyun Ji Kim, Dae Ryong Kang, Kwang Ha Yoo, Ji-Hyun Lee, Tae-Hyung Kim, Seong Yong Lim, Chin Kook Rhee, Hyoung Kyu Yoon, Sang Yeub Lee, and Sang-Do Lee. Anemia as a clinical marker of stable chronic obstructive pulmonary disease in the Korean obstructive lung disease cohort. Thorac Dis. 2017; 9(12): 5008–5016. doi: 10.21037/jtd.2017.10.140

237. Yiben Huang, Jianing Wang, Jiamin Shen, Jiedong Ma, Xiaqi Miao, Keke Ding, Bingqian Jiang, Binbin Hu, Fangyi Fu, Lingzhi Huang, Meiying Cao, Xiaodiao Zhang. Relationship of Red Cell Index with the Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021; 16: 825–834. Published online 2021 Mar 26. doi: 10.2147/COPD.S292666

238. Yohannes AM, Ershler WB. Anemia in COPD: a systematic review of the prevalence, quality of life, and mortality. Respir Care. 2011; 56(5): 644–652. doi:10.4187/respcare.01002

239. Yoshida M, Minagawa S, Araya J, Sakamoto T, Hara H, Tsubouchi K. et al. Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis. Nat Commun. 2019; 10(1): 3145.

240. Yoshida T., Prudent M., D'Alessandro A. Red blood cell storage lesion: Causes and potential clinical consequences. Blood Transfus. 2019; 17: 27–52.

241. Yuanjie Qiu, Yan Wang, Nirui Shen, Qingting Wang, Limin Chai, Jin Liu, Yuqian Chen, Manxiang Li. Association Between Red Blood Cell Distribution Width–Albumin Ratio and Hospital Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Admitted to the Intensive Care Unit: A Retrospective Study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022; 17: 1797–1809. Published online 2022 Aug 10. doi: 10.2147/COPD.S371765

242. Zhou A, Zhou Z, Zhao Y, Chen P. The recent advances of phenotypes in acute exacerbations of COPD Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017; 12: 1009-1018. doi: 10.2147/COPD.S128604

243. Zinellu E, Zinellu A, Fois AG, Carru C, Pirina P. Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Respir Res. 2016; 17(1): 150.

244. Zorica Lazic, Ivana Stankovic, Branislava Milenkovic, Biljana Zvezdin, Sanja Hromis, Slobodan Jankovic, Vojislav Cupurdija. Characteristics of COPD Phenotypes in Serbia. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021; 16: 643–654. Published online 2021 Mar 16. doi: 10.2147/COPD.S300693

245. Zulueta A., Caretti A., Campisi G.M., Brizzolari A., Abad J.L., Paroni R., Signorelli P., Ghidoni R. Inhibitors of ceramide de novo biosynthesis rescue damages induced by cigarette smoke in airways epithelia. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 2017; 390: 753–759. doi: 10.1007/s00210-017-1375-2.

ДОДАТОК №1

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Радченко О.М., Федик О.В. Хронічне обструктивне захворювання легень та анемія (огляд літератури та власні дослідження). Практикуючий лікар. 2019;8(4):5-8. *(Дисертанту належить ідея статті, проведено діагностику та лікування пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті. Співавтори надавали консультативну допомогу).*

2. Радченко О.М., Федик О.В., Гута Р.Р. Гематологічні параметри у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією. Вісник української медичної стоматологічної академії. 2019;3(67):71-74. *(Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

3. Радченко О.М., Федик О.В. Активність запалення у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та анемією. Буковинський медичний вісник Т.25№1(97)2021:82-88. *(Дисертанту належить ідея статті, проведено діагностику та лікування пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті. Співавтори надавали консультативну допомогу).*

4. Радченко О.М., Федик О.В. Запалення, гіпоксія, анемія в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень: огляд літератури та власні дослідження. Український пульмонологічний журнал. 2021; №2. С.58-62. *(Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Радченко О.М., Пилипів Л.І., Федик О.В. Показник відношення нейтрофілів до лімфоцитів крові при хронічному обструктивному захворюванні легень: клінічне значення. Український пульмонологічний журнал 2020;2(108):41-44. *(Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

2. Radchenko O.M., Fedyk O.V., Filipiuk A.L., Zenin V.V. Anemia of chronic disease (ACD) in the heart and respiratory failure: a comparative analysis. Polish Journal of Applied Sciences.2020;[Sl].5(2):26-29.doi:https://doi.org/10. 34668/ PJAS.2019.5.2.05. *(Дисертанту належить ідея статті, проведено діагностику та лікування, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті. Співавтори надавали консультативну допомогу).*

ДОДАТОК №2

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. Радченко О.М., Федик О.В. Поширеність поєднання хронічного обструктивного захворювання легень з анемією. “Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку”, присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої м. Харків, 11-12 квітня 2019 року. С.206. Особистий внесок здобувача *(Здобувач провів збір, аналіз та статистичну обробку клінічного матеріалу, написання тез).*

2. Федик О.В. Вплив анемії на перебіг хронічного обструктивного захворювання легень та стан серцево-судинної системи. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» 15 листопада 2019 року. С.122. Особистий внесок здобувача *(Здобувач провів збір, аналіз та статистичну обробку клінічного матеріалу, написання тез).*

3. Радченко О.М., Федик О.В. Хронічне обструктивне захворювання легень та анемія. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Пульмонологія та коморбідність» 28-29 березня 2019 року. Особистий внесок здобувача *(Здобувач провів збір, аналіз та статистичну обробку клінічного матеріалу, написання тез).*

4. Радченко О.М., Федик О.В. Проблема діагностики анемічного синдрому у хворих на бронхіальну астму та ХОЗЛ. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. №2(123).2020. Матеріали конференції «Алергійні захворювання в клінічній практиці» 10 квітня 2020 року м. Харків. С.70. Особистий внесок здобувача *(Здобувач провів збір, аналіз та статистичну обробку клінічного матеріалу, написання тез).*

5. Радченко О.М., Федик О.В. Гематологічні параметри у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб» присвяченої 100-річчю від народження академіка Л.Т.Малої. 15-16 жовтня 2019 року. С.171-172. Особистий внесок здобувача *(Здобувач провів збір, аналіз та статистичну обробку клінічного матеріалу, написання тез).*

6. Радченко О.М., Федик О.В. Активність запалення у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та анемією. Матеріали науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» 19 листопада 2020 року. С.243-245. *(Здобувач провів збір, аналіз та статистичну обробку клінічного матеріалу, написання тез).*

7. Федик О.В. Особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з анемією хронічної хвороби. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» березень-травень 2021 року.

С.49-50. Особистий внесок здобувача. *(Здобувач провів збір, аналіз та статистичну обробку клінічного матеріалу, написання тез).*

ДОДАТОК №3

Таблиця А.3.1 – Показники спірометрії у пацієнтів з ХОЗЛ залежно від ступеня важкості анемії

Показник	Легкий ступінь	Середній ступінь	Важкий ступінь
ЖЄЛ, %	60,72 ± 2,48	64,64 ± 2,07	62,15 ± 4,24
ЖЄЛ, абс.	2,02 ± 0,20	2,29 ± 0,06	2,27 ± 0,20
ФЖЄЛ, %	66,97 ± 2,20	70,22 ± 1,88	72,56 ± 3,41
ФЖЄЛ, абс.	2,30 ± 0,28	2,80 ± 0,86	2,35 ± 1,18
$ОФВ_{1,}$ %	49,64 ± 2,16	48,98 ± 2,18	46,82 ± 5,33
$ОФВ_1$, абс.	1,44 ± 0,17	1,79 ± 0,66	1,52 ± 0,05
ІГ, %	74,74 ± 2,70	69,06 ± 2,29	64,13 ± 7,68
ІГ, абс.	66,92 ± 5,42	-	-
ІТ, %	75,67 ± 2,70	68,52 ± 2,26	64,27 ± 6,78
ІТ, абс.	54,97 ± 4,32	48,20 ± 2,25	-
ПОШ, %	41,97 ± 5,93	41,39 ± 12,27	43,13 ± 2,70
ПОШ, абс.	3,18 ± 0,44	3,46 ± 0,78	2,75 ± 0,01
$МОШ_{25}$, %	30,05 ± 5,37	29,46 ± 15,22	32,57 ± 3,27
$МОШ_{25}$, абс.	2,04 ± 0,39	1,97 ± 0,95	2,18 ± 0,14
$МОШ_{50}$, %	37,61 ± 6,14	34,77 ± 13,75	28,00 ± 3,93
$МОШ_{50}$, абс.	1,60 ± 0,38	1,50 ± 0,93	1,14 ± 0,06
$МОШ_{75}$, %	71,64 ± 11,57	53,36 ± 2,98	43,77 ± 13,40
$МОШ_{75}$, абс.	1,00 ± 0,23	0,86 ± 0,30	0,68 ± 0,06
$СОШ_{25-75}$, %	36,34 ± 5,65	34,19 ± 13,19	34,57 ± 6,27
$СОШ_{25-75}$, абс.	1,23 ± 0,22	1,31 ± 0,65	1,10 ± 0,05

Таблиця А3.2 – Біохімічні показники крові у пацієнтів з ХОЗЛ залежно характеру анемії

Показник	Гіпохромна	Нормохромна	Гіперхромна
Креатинін, мкмоль/л	95,20 ± 3,12	97,15 ± 4,15	87,58 ± 2,93
Сечовина, ммоль/л	8,05 ± 0,88	7,32 ± 0,78	7,89 ± 1,85
Сечовина/ креатинін, од.	0,09 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,09 ± 0,02
Серомукоїди, од	0,35 ± 0,12	0,58 ± 0,10	0,17 ± 0,05
СРБ, од	10,50 ± 4,50	10,20 ± 1,20	-
Загальний білок, г/л	74,76 ± 2,44	71,92 ± 1,22	69,33 ± 4,24
Загальний білірубін, мкмоль/л	38,67 ± 10,10	18,32 ± 2,25	23,28 ± 5,62
Прямий білірубін, мкмоль/л	13,93 ± 3,52	6,53 ± 0,94	10,26 ± 4,40
Непрямий білірубін, мкмоль/л	24,75 ± 6,59	11,78 ± 1,88	13,02 ± 1,78
АЛТ, ммоль/(год*л)	19,81 ± 4,44	15,71 ± 1,68	19,44 ± 3,44
АСТ, ммоль/(год*л)	22,58 ± 3,21	22,52 ± 2,73	31,77 ± 11,06
Загальний холестерин, ммоль/л	3,45 ± 0,26	4,29 ± 0,31	3,94 ± 0,32
Бета-ліпопротеїди, ммоль/л	38,00 ± 3,65	41,33 ± 2,42	36,00 ± 6,00
ПЧ, с	17,75 ± 0,66	16,75 ± 0,44	17,10 ± 0,84
ПІ, %	90,44 ± 3,45	93,99 ± 1,98	90,64 ± 4,21
Фібриноген, г/л	6,34 ± 1,00	3,61 ± 0,38	5,93 ± 2,23

Продовження таблиці А.3.2

1	2	3	4
Глюкоза, ммоль/л	5,49 ± 0,47	5,22 ± 0,26	5,09 ± 0,40

Таблиця А.3.3. – Показники крові у пацієнтів з ХОЗЛ залежно від від середнього об'єму еритроцитів (MCV)

Показник	Мікроцитарна	Нормоцитарна
Лейкоцити, 10^9/л	8,90 ± 1,25	9,32 ± 1,23
Паличкоядерні нейтрофіли, %	4,75 ± 1,11[1]	9,40 ± 1,25[1]
Паличкоядерні нейтрофіли, 10^9/л	0,45 ± 0,16	0,85 ± 0,16
Сегментоядерні нейтрофіли, %	68,25 ± 2,10	62,83 ± 3,30
Сегментоядерні нейтрофіли, 10^9/л	6,10 ± 0,94	6,03 ± 1,07
Лімфоцити, %	20,25 ± 2,02	21,67 ± 2,67
Лімфоцити, 10^9/л	1,76 ± 0,17	1,89 ± 0,15
Еозинофіли, %	1,75 ± 0,25	2,83 ± 0,60
Еозинофіли, 10^9/л	0,16 ± 0,04	0,24 ± 0,04
Моноцити, %	2,71 ± 1,35	4,83 ± 1,60
Моноцити, 10^9/л	0,44 ± 0,12	0,45 ± 0,15
ШОЕ, мм/год	23,80 ± 6,12	16,63 ± 3,08

Примітка: p^1 – різниця істотна (< 0,05)

Таблиця А.3.4 – Біохімічні показники крові у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією залежно від середнього об'єму еритроцитів (MCV)

Показник	Мікроцитарна	Нормоцитарна
Креатинін, мкмоль/л	69,98 ± 11,85	90,06 ± 17,79
Сечовина, ммоль/л	4,42 ± 0,63	5,80 ± 0,95
Серомукоїди, од	0,45 ± 0,23	0,42 ± 0,09
Загальний білок, г/л	70,29 ± 1,72	72,80 ± 2,03
Загальний білірубін, мкмоль/л	10,84 ± 1,96	9,19 ± 1,23
Прямий білірубін, мкмоль/л	6,84 ± 3,23	6,58 ± 4,33
Непрямий білірубін, мкмоль/л	4,00 ± 0,02[1]	2,61± 0,01[1]
АЛТ, ммоль/(год*л)	14,79 ± 8,21	5,43 ± 3,52
АСТ, ммоль/(год*л)	19,59 ± 8,58	4,92 ± 3,44
Загальний холестерин, ммоль/л	2,73 ± 0,27	3,48 ± 0,29
Бета-ліпопротеїди, ммоль/л	29,00 ± 2,00	35,33 ± 2,91
ПЧ, с	17,50 ± 1,32	18,50 ± 1,50
ПІ, %	95,25 ± 5,04	87,50 ± 12,50
Фібриноген, г/л	4,20 ± 0,01	5,30 ± 1,88
Глюкоза, ммоль/л	5,06 ± 0,74	5,02 ± 1,76

Примітка: p^1 – різниця істотна (< 0,05)

Табл. А.3.5.– Показники спірометрії у пацієнтів з ХОЗЛ залежно від середнього об'єму еритроцитів (MCV)

Показник	Мікроцитарна	Нормоцитарна
ЖЄЛ, %	58,90 ± 4,69	63,73 ± 4,31
ЖЄЛ, абс.	2,40 ± 0,06	1,96 ± 0,04
ФЖЄЛ, %	55,78 ± 2,30[1]	65,94 ± 4,05[1]
ФЖЄЛ, абс.	2,23 ± 0,29	1,88 ± 0,15
$ОФВ_{1,}$ %	41,08 ± 4,04	49,53 ± 3,88
$ОФВ_1$, абс.	1,35 ± 0,22	1,19 ± 0,04
ІГ, %	73,62 ± 6,20	73,53 ± 4,37
ІГ, абс.	-	-
ІТ, %	70,48 ± 6,24	76,37 ± 4,53
ІТ, абс.	55,90 ± 7,70	-
ПОШ, %	42,45 ± 1,45	33,45 ± 6,45
ПОШ, абс.	2,72 ± 0,04	2,11 ± 0,25
$МОШ_{25}$, %	27,00 ± 12,00	26,70 ± 3,70
$МОШ_{25}$, абс.	1,69 ± 0,64	4,67 ± 3,09
$МОШ_{50}$, %	26,15 ± 2,85	22,45 ± 0,55
$МОШ_{50}$, абс.	0,95 ± 0,13	0,85 ± 0,04
$МОШ_{75}$, %	48,45 ± 6,45	33,25 ± 9,75
$МОШ_{75}$, абс.	0,64 ± 0,02	0,46 ± 0,07
$СОШ_{25-75}$, %	28,15 ± 6,85	27,25 ± 0,75
$СОШ_{25-75}$, абс.	0,91 ± 0,14	0,81 ± 0,03

Примітка: p^1 – різниця істотна (< 0,05)

ДОДАТОК №4

«Затверджую»

Перший проректор з навчально-педагогічної роботи
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького
доц. Ірина СОЛОНИНКО
«5» жовтня 2022

Акт впровадження у навчальний процес

1. Пропозиція для впровадження: Прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень за показником відношення нейтрофілів до лімфоцитів.
2. Установа-розробник – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів, вул. Пекарська, 69. Виконавець – Федик Ольга Валеріївна, здобувач кафедри внутрішньої медицини №2 ЛНМУ.
3. Джерело інформації: Показник відношення нейтрофілів до лімфоцитів при хронічному обструктивному захворюванні легень: клінічне значення. Український пульмонологічний журнал 2020;2(108):41-44.
4. Впроваджено на кафедрі фтизіатрії та пульмонології ЛНМУ. Включено до практичних занять для студентів до курсу за вибором «Актуальні питання пульмонології».
5. Результати впровадження: використання запропонованого індексу дозволяє раціонально та ефективно прогнозувати перебіг хронічного обструктивного захворювання легень.
6. Термін впровадження: 2020 – 2022/23 навч. рр.
7. Зауваження та пропозиції: немає.

Завідувач кафедри фтизіатрії
та пульмонології ЛНМУ д.мед.н., проф. Ольга КОСТИК

«Затверджую»

Перший проректор з навчально-педагогічної роботи
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького
доц. Ірина СОЛОНИНКО
«5» жовтня 2022

Акт впровадження у навчальний процес

1. Пропозиція для впровадження: Прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень за відношенням нейтрофілів до лімфоцитів.
2. Установа-розробник – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів, вул. Пекарська, 69. Виконавець – Федик Ольга Валеріївна, здобувач кафедри внутрішньої медицини №2 ЛНМУ.
3. Джерело інформації: Показник відношення нейтрофілів до лімфоцитів при хронічному обструктивному захворюванні легень: клінічне значення. Український пульмонологічний журнал 2020;2(108):41-44.
4. Впроваджено на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини ЛНМУ. Включено до лекційного курсу та практичних занять для студентів 3 курсу медичного факультету по методах обстеження пацієнтів з хворобами органів дихання.
5. Результати впровадження: запропоновані дані дозволяють прогнозувати перебіг хронічного обструктивного захворювання легень та інших респіраторних уражень.
6. Термін впровадження: 2020 – 2022/23 навч. рр.
7. Зауваження та пропозиції: немає.

Завідувач кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини ЛНМУ д.мед.н., проф. Роман ДУТКА

«Затверджую»

Перший проректор з навчально-педагогічної роботи
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького
доц. Ірина СОЛОНИНКО
«6» квітня 2022

Акт впровадження у навчальний процес

1. Пропозиція для впровадження: Клініко-патофізіологічне фенотипування пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень.
2. Установа-розробник – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів, вул. Пекарська, 69. Виконавець – Федик Ольга Валеріївна, здобувач кафедри внутрішньої медицини №2 ЛНМУ.
3. Джерело інформації: Клініко-патофізіологічне фенотипування пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень. Український журнал медицини, біології та спорту 2021;Т.6 № 4 (32): 105-110.
4. Впроваджено на кафедрі терапії № 1, медичної діагностики, гематології та трансфузіології ФПДО. Включено до лекційного курсу та практичних занять для лікарів-курсантів.
5. Результати впровадження: Визначення клініко-патофізіологічного фенотипу у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання дозволяє індивідуально та раціонально вибрати стратегію та тактику лікування ХОЗЛ.
6. Термін впровадження: 2021 – 2022/23 навч.рр.
7. Зауваження та пропозиції: немає.

Завідувач кафедри терапії № 1,
медичної діагностики,
гематології та трансфузіології ФПДО д.мед.н., проф. Євген СКЛЯРОВ

«Затверджую»
Генеральний директор
КП «МО Луцької міської територіальної громади»
Духневич Л.П.

«1» жовтня 2022

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1) Визначення клініко-патофізіологічного фенотипу у пацієнтів ХОЗЛ та анемією хронічного захворювання для вироблення засад раціонального лікування.
2) Львівський НМУ ім. Данила Галицького (м. Львів, вул. Пекарська, 69).
3) Автори впровадження: Радченко О.М., Федик О.В.
4) Джерело інформації: Радченко О.М., Федик О.В. "Клінічно-патофізіологічне фенотипування хронічного обструктивного захворювання легень"// Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;Т.6 № 4 (32): 105-110
5) Впроваджено в 2021-2022 рр. у _____
6) Термін впровадження: січень 2021 р. - березень 2022 р.
7) Загальна кількість спостережень: 40 хворих.
8) Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження.

Показник	Результати	
	автора, що пропонує	установи, що впровадила
Нейтрофільний фенотип запалення характеризувався більш вираженим анемічним синдромом, найвищою активністю системного запалення та ендогенної інтоксикації, погіршенням функціонального стану печінки	У 94 %	У 93%
Для лімфоцитарного фенотипу запалення були притаманні найбільш виражений анемічний синдром; виражена схильність до гіперкоагуляції та висока активність запалення	У 89%	У 88%
Еозинофільний фенотип запалення характеризувався найбільш сприятливими характеристиками анемічного синдрому, невисокою активністю запалення та ендогенної інтоксикації, найвищим вмістом глюкози крові.	У 96%	У 97%

9) Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження

«Затверджую»
Медичний директор
КП Волинської обласної клінічної лікарні Волинської обласної ради
Дудар О.В.

«__» жовтня 2022

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1) Прогнозування перебігу хронічної обструктивної хвороби легень з анемією хронічного захворювання за показником відношення нейтрофілів до лімфоцитів
2) Львівський НМУ ім. Данила Галицького (м. Львів, вул. Пекарська, 69).
3) Автори впровадження: Радченко О.М., Пилипів Л.І., Федик О.В.
4) Джерело інформації: Показник відношення нейтрофілів до лімфоцитів при хронічному обструктивному захворюванні легень: клінічне значення // Український пульмонологічний журнал 2020;2(108):41-44.
4) Впроваджено в 2021-2022 рр. у _____
5) Термін впровадження: січень 2021 р. - березень 2022 р.
6) Загальна кількість спостережень: 40 хворих.
7) Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження.

Показник	Результати	
	автора, що пропонує	установи, що впровадила
За умов загострення ХОЗЛ індекс Н/Л істотно більший, ніж у здорових осіб і не залежить від віку, статі та маси тіла пацієнтів	У 94 %	У 93%
Показник Н/Л зростав зі збільшенням тривалості анамнезу ХОЗЛ та по мірі розвитку емфіземи з рестриктивними порушеннями функції зовнішнього дихання	У 89%	У 88%
Серед пацієнтів з ХОЗЛ індекс Н/Л істотно вищий за умов анемії та несприятливих реакцій дистресу	У 96%	У 97%

9) Зауваження і пропозиції: нема

Відповідальний за впровадження