

**REFERENCES**

1. Demyanov AV, Kotov AYu, Simbirtsev AS. [Diagnostic value of the study of cytokine levels in clinical practice]. 2003;2(3):20-35. Russian.
2. Dytiatkovska YM, Hohunskaya IV, Dytiatkovskiy VO. [Allergic rhinitis, Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment]. Kyiv, Vistka. 2014;1-208. Ukrainian.
3. Dolgih VT. [Fundamentals of Immunology]. Meditsinskaya kniga. 2000;201. Russian.
4. Drannik GN. [Clinical Immunology and Allergy]. AstroPrint. 1999;603. Russian.
5. Patterson R, Gremer L, Grinberg P. [Allergic diseases (diagnosis and treatment)]. Geotar. 2000;734. Russian.
6. Haitov RM, Ataullahanova RI. [Immunotherapy (guide for doctors)]. Geota. 2014;670. Russian.
7. Foley S, Hamid Q. Inflammatory patterns in allergic rhinitis Clin. Exp. Allergy Rev. 2006;91-99.
8. Krug N, Erpenbeck V, Balke K, et al. Cytokine profile of bronchoalveolar lavage-derived CD4(+), CD8(+), and  $\gamma\delta$  T cells in people with asthma after segmental allergen challenge. Am. Respir. Cell. Mol. Biol. 2001;25:125-31.
9. O'Rourke F, Mescher M. The role of CD8 in cytotoxic T lymphocyte function. Immunology Today. 1993;14:183-8.
10. Thomson A. (Ed.) The Cytokine Handbook. London: Acad. Press, 1992;418.
11. Hurlock EC. Interferons: potential role in effects Med. Hypothes. 2001;5:558-66.



УДК 616.24-007.272-036.1:613.25]-07-037-002

[https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1\(part 1\).127242](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1(part 1).127242)

**Н.В. Корж**

**ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГНОЗУВАННЯ  
РОЗВИТКУ ЗАГОСТРЕНЬ ХОЗЛ  
У ХВОРИХ З НАДМІРНОЮ ВАГОЮ**

*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»  
кафедра фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб  
(зав. – д. мед. н., проф. М.М. Островський)  
вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76000, Україна  
SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University»  
Department of tuberculosis and pulmonology with a course of occupational disease  
Halyccka str., 2, Ivano-Frankivsk, 76000, Ukraine  
e-mail: nadiyakorz@gmail.com*

**Ключові слова:** *хронічна обструктивна хвороба легень, надмірна вага, ІЛ-6, С-реактивний білок*  
**Key words:** *chronic obstructive pulmonary disease, overweight, IL-6, C-reactive protein*

**Реферат.** *Диагностика и прогнозирование развития обострений ХОЗЛ у больных с избыточным весом. Корж Н.В. Рост заболеваемости хроническим обструктивным заболеванием легких (4 место среди всех причин смерти в общей популяции) и избыточного веса, как одного из факторов прогрессирования патологии респираторного тракта (избыточным весом страдает более 30% населения планеты), позволяют утверждать, что дальнейшее изучение патогенетических особенностей их сочетанного течения и поиск новых путей дифференцированной патогенетической терапии является актуальным. Целью данного исследования была диагностика и прогнозирование развития обострений ХОЗЛ у больных с избыточным весом. В результате исследования выявлено, что избыточный вес является предиктором более тяжелого течения ХОЗЛ, что сопровождалось значительным ростом ИЛ-6 и СРБ в сыворотке периферической крови.*

**Abstract. Diagnosis and prognosis of COPD exacerbations in overweight patients.** Korzh N.V. *Increasing incidence of chronic obstructive pulmonary disease (4<sup>th</sup> place among all causes of death within the general population) and overweight, as one factor for progression of respiratory tract pathologies (more than 30% of world population suffers from overweight) suggests that further study of pathogenetic characteristics of their combined course and search for new ways of differential pathogenetic therapy are important nowadays. The aim of the investigation is the diagnosis and prognosis of COPD exacerbations in overweight patients. The results of this investigation demonstrate, that overweight is the predictor of COPD progression, that is accompanied by elevations of CRP and IL-6 levels in peripheral blood serum.*

Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) є найпоширенішими захворюваннями людини, що тривало перебігають латентно та доволі часто діагностуються несвоєчасно. За останнє десятиліття розуміння проблеми ХОЗЛ значно змінилося, проте це захворювання все ж залишається важливою медичною проблемою, адже це прогресуюча патологія, яка супроводжується не просто обмеженням швидкості повітряного потоку, а й позалегеновими проявами, які включають у себе також вплив на хвороби серцево-судинної системи, дисфункцію скелетних м'язів, діабет тощо [1, 2]. ХОЗЛ є одним з обтяжливих захворювань щодо інвалідності та економічних витрат, другим за розповсюдженістю захворювання у світі та посідає шосте місце в структурі смертності. Поширеність хвороби у світі серед чоловіків і жінок становить відповідно 9,3 і 7,3%, а серед курців – 26,2 і 2,7% [1, 7, 10]. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на ХОЗЛ страждає 210 мільйонів людей, і за їхніми прогнозами через десять років ця кількість збільшиться на 30% (ВООЗ, 2014). Тяжкість ХОЗЛ зумовлена загостреннями, які є найбільш небезпечним етапом перебігу цієї недуги, а особливо для пацієнтів, у яких їх буває 2 і більше протягом року. Часті загострення значною мірою збільшують витрати на лікування хворого та впливають на якість життя пацієнтів, що зумовлено дестабілізацією ХОЗЛ, особливо за потреби лікування в стаціонарі [2, 4, 15]. До недавнього часу провідною була точка зору, що виключно тяжкість бронхіальної обструкції впливає на збільшення частоти загострень. Залежність між частотою загострень і тяжкістю симптомів продемонстрована у висновках вагомих проспективних досліджень. Проте ці два чинники не є повністю незалежними, і пацієнти з помірним обмеженням функції зовнішнього дихання також можуть страждати від частих загострень.

Останнім часом все більше уваги приділяють вивченню можливої ролі позалегенових факторів щодо підвищення ризиків загострення і в медичних колах ширше обговорюються екстрапульмональні прояви ХОЗЛ, які обтяжують перебіг захворювання в окремих хворих [1, 6, 11]. Показано, що розвиток позалегенових проявів ХОЗЛ

має важливе клінічне і прогностичне значення [4, 8]. Одним з таких позалегенових проявів, які мають негативний вплив на перебіг хронічного обструктивного захворювання легень, є надмірна вага, яка є однією з ключових проблем ХХІ століття і входить до числа неінфекційних захворювань, які призводять до зростання захворюваності та смертності, втрати працездатності та інвалідизації, а також чинником ризику розвитку та швидкого прогресування цілого ряду хронічних захворювань, у тому числі й патології респіраторного тракту (L.M. Niu, 2012; N. Hizawa, 2013; K.F. Rabe, 2014). За даними ВООЗ, нормою слід вважати індекс маси тіла (ІМТ) в межах 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>, показник ІМТ в межах 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup> потрібно розцінювати як надмірну вагу. Доказом ролі надмірної ваги в розвитку та швидкому прогресуванні патології органів дихання можна вважати і той факт, що зниження ваги призводить до зменшення ступеня клінічних проявів цієї патології. За даними аналізу та систематичного огляду в 28 країнах світу, поширеність цієї патології серед дорослого населення складає близько 10% (Ю. І. Фещенко та співавт., 2017). Як продемонстрував ряд епідеміологічних досліджень, надмірна вага призводить до ряду функціональних порушень різних органів і систем, зокрема і дихальної [14]. Можливим механізмом підвищеного ризику розвитку надмірної ваги на ранніх етапах серед хворих на хронічне обструктивне захворювання легень є зниження фізичної активності внаслідок задишки при навантаженні, а також тривале використання системних глюкокортикостероїдів для запобігання загостренню на пізніх етапах еволюції хвороби (М. С. McCormack, 2015).

Одним з компонентів хронічної гетерогенної патології, якою є ХОЗЛ, є імунітопосередковане запалення дихальних шляхів, у патогенезі якого особливе значення належить клітинним та молекулярним механізмам. Прозапальні цитокіни є ключовими компонентами прогресування запалення в бронхах [5, 6, 11]. З метою вивчення їх ролі у становленні й перебігу хронічного обструктивного захворювання легень в Україні та інших державах проведено ряд наукових досліджень. Виявлено новий феномен: надмірна вага супроводжується запаленням жирової

тканини, яке перебігає з її інфільтрацією імункомпетентними клітинами. Оскільки запальна реакція реалізується в тканині, що добре васкуляризована та іннервована, то вже в силу цього слід очікувати системних проявів. Для визначення ролі запального процесу як специфічного чинника, який є підґрунтям ХОЗЛ, необхідно розрізнити локальне запалення, яке перебігає безпосередньо в тканинах бронхолегеневого комплексу, і системне запалення, яке проявляється певними порушеннями та виникненням системних реакцій [9, 13]. Для локального запалення характерним є міграція й активація імункомпетентних клітин крові в тканинах бронхів і легень, продукція й розпад матриксних білків, фіброз та структурне ремоделювання стінки бронхів і легень. Активовані клітини при хронічному запаленні є джерелом величезної кількості медіаторів запалення. Локалізація і виразність хронічного запалення, його характер та особливості пускових механізмів визначають специфіку патологічного процесу, індивідуальність клінічної симптоматики, швидкість прогресування ХОЗЛ, а також є маркерами адекватної терапії й прогнозу [9, 11, 13].

Серед описаних в останні роки адипокінів особливий інтерес викликають маркери запалення, одним з яких є ІЛ-6, який продукується активованими моноцитами, макрофагами, ендотеліальними клітинами, фібробластами, активованими Т-клітинами, а також рядом клітин, які не є імунітатами, і є одним з найбільш активних трансмітерів, що беруть участь у реалізації імунної відповіді й запальної реакції [5, 6, 11, 13]. Не менш важливу роль відіграє ІЛ-6 у регуляції синтезу гострофазних білків, що сприяють запаленню. Таким гострофазним протеїном є С-реактивний білок (СРБ), який миттєво реагує на запалення зростанням як у крові, так і в біологічних рідинах, причому сила зростання прямо пропорційна інтенсивності запального ураження (Casas J.P. et al., 2008). Навіть при стабільному перебігу ХОЗЛ відзначається підвищення рівня білків запалення в системній циркуляції, включаючи СРБ, ІЛ-6, зворотна залежність між рівнем запальних медіаторів і об'ємом форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), СРБ, ІЛ-6, дисбаланс між прозапальними і протизапальними цитокінами на користь перших. У період загострення ХОЗЛ дисбаланс між прозапальними та протизапальними цитокінами в сироватці крові у таких хворих стає особливо відчутним та має безпосередній зв'язок з особливістю та тяжкістю перебігу загострення захворювання [6, 9, 11].

Метою цього дослідження є діагностика та прогнозування розвитку загострень ХОЗЛ у хворих з надмірною вагою.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Обстежено 32 хворих на ХОЗЛ GOLD III з надмірною вагою, яким разом із загальноклінічними обстеженнями (фізикальне, рентгенографія, спірографія, клініко-лабораторна діагностика) визначали рівень СРБ та ІЛ-6 у сироватці крові. Ступінь надмірної ваги визначали за допомогою індексу маси тіла (ІМТ) за формулою  $I=m/h^2$  ( $m$  – маса тіла в кілограмах,  $h$  – зріст у метрах у квадраті (кг/м<sup>2</sup>). Всі хворі були чоловіками, середній вік яких становив 61,9±3,2 року. Всі вони перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні обласного фтизіопульмонологічного центру (м. Івано-Франківськ). Визначення рівнів показників ІЛ-6 та СРБ проводили в сироватці крові. Рівень ІЛ-6 оцінювали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі "StatFax 303 Plus" (США) за допомогою реагентів "Інтерлейкін-ІФА-Бест" (Україна). Рівень С-реактивного білка визначали напівкількісним методом латекс-аглотинації за допомогою набору реактивів «Dialab» (Австрія).

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

У 35,6% обстежених хворих на ХОЗЛ GOLD III було встановлено надмірну вагу (ІМТ – 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>). У всіх пацієнтів було виражене порушення прохідності дихальних шляхів, яке діагностували методом проведення спірографії. Причому в когорті пацієнтів, де встановлена надмірна вага, показники були в 1,2 разу менші ( $p<0,05$ ), ніж у пацієнтів, у яких надмірна вага відсутня. Також нами встановлено, що при хронічному обструктивному захворюванні легень III ступеня тяжкості у хворих без надмірної ваги у фазу загострення вміст ІЛ-6 у сироватці крові був підвищений і становив 16,29±2,75 пг/мл (при даних у практично здорових осіб – 9,05±1,23 пг/мл), а рівень СРБ у таких пацієнтів був 8,67±0,88 мг/л (при даних у практично здорових осіб – 2,89±0,26 мг/л). Більш виражені зміни з боку цих показників спостерігались у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень III ступеня тяжкості, в яких було встановлено наявність надмірної ваги. Так, вміст ІЛ-6 у сироватці крові в таких пацієнтів у фазу загострення становив 29,43±2,75 пг/мл, а вміст СРБ – 19,34±1,88 мг/л, що перевищувало в 1,5 та в 1,8 разу відповідно такі ж показники у пацієнтів з нормальною масою тіла. За даними лабораторних обстежень у пацієнтів з ХОЗЛ GOLD III у фазу загострення спостерігалось підвищення

рівня ШОЕ до  $21,7 \pm 3,08$  мм/год., проте більш виражені зміни були в пацієнтів з надмірною вагою і становили  $25,79 \pm 3,01$  мм/год. Причому нами встановлено кореляцію між наростанням рівнів ІЛ-6 ( $r=0,92$ ;  $p<0,05$ );  $p<0,05$ ) та СРБ ( $r=0,97$ ;  $p<0,05$ ) із зростанням показника ШОЕ при дестабілізації перебігу та розвитку фази загострення хронічного обструктивного захворювання легень

III ступеня тяжкості у хворих з надмірною вагою (табл.). Отримані дані щодо наростання ІЛ-6 та С-реактивного білка в сироватці крові є чіткою ознакою більшої інтенсивності запального процесу та можливої дестабілізації перебігу з розвитком фази загострення хронічного обструктивного захворювання легень III ступеня тяжкості у хворих з надмірною вагою.

### Показники ІЛ-6, СРБ, ШОЕ у пацієнтів із ХОЗЛ GOLD III (M±m)

Показники	Групи обстежених		p
	ХОЗЛ GOLD III, n=11	ХОЗЛ GOLD III в осіб з надмірною вагою, n=21	
ШОЕ, мм/год	21,7± 3,08	25,79± 3,01	p<0,05
ІЛ-6, пг/мл	16,29±2,75	29,43±2,75	p<0,05
СРБ, мг/мл	8,67±0,88	19,34±1,88	p<0,05

Примітка. Вірогідність різниці показників –  $p<0,05$ .

Проведені дослідження встановили, що у хворих на ХОЗЛ GOLD III спостерігається прогресивне порушення прохідності дихальних шляхів зі збільшенням маси тіла та наростання запального процесу при дестабілізації патології, що проявлялось підвищенням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та зростанням ІЛ-6 та СРБ у сироватці периферичної крові. Тяжкість перебігу ХОЗЛ зумовлена загостреннями, які є найбільш небезпечним етапом перебігу цієї недуги. Одним з факторів, що впливають на інтенсивність запального процесу є надмірна вага, яка супроводжується запаленням жирової тканини, що перебігає з її інфільтрацією імункомпетентними клітинами, що навіть при стабільному перебігу ХОЗЛ відзначається підвищенням рівня білків запалення в системній циркуляції, включаючи СРБ, ІЛ-6. Розвиток фази загострення ХОЗЛ проявляється зростанням в

1,5 разу ІЛ-6 та в 1,8 разу СРБ, що може в комплексі оптимізувати прогноз прогресування ХОЗЛ та вибір випереджувальної лікувальної тактики.

### ВИСНОВКИ

1. Хронічне обструктивне захворювання легень GOLD III супроводжується зростанням вмісту ІЛ-6 та СРБ у сироватці периферичної крові, яке є більш маніфестним при загостренні цієї патології.

2. Наявність надмірної ваги в пацієнтів з ХОЗЛ GOLD III характеризується більш вираженими запальними змінами, що проявляється збільшенням у 1,5 разу ІЛ-6 та в 1,8 разу СРБ від таких показників у пацієнтів з нормальною масою тіла ( $p<0,05$ ), причому такі зміни корелювали зі зростанням показника ШОЕ ( $r=0,92$  та  $r=0,97$ ) відповідно, що може бути показником прогнозування розвитку загострень ХОЗЛ.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бичкова С.А. Клініко-функціональні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого з метаболічним синдромом / С. А. Бичкова, Н. Г. Бичкова // Лік. справа = Врачеб. дело. – 2014. – № 7-8. – С. 54-59.
2. Гаврисюк В. К. Системные проявления ХОЗЛ: особенности клиники, диагностики и лечения / В.К. Гаврисюк // Укр. пульмонолог. журнал. – 2009. – №2. – С.7.
3. Гашинова Е.Ю. Системные эффекты и коморбидность у амбулаторных пациентов с ХОЗЛ /

- Е.Ю. Гашинова // Укр. пульмонолог. журнал. – 2013. – № 2. – С. 41–45.
4. Гашинова К.Ю. Вплив коморбідної патології на частоту госпіталізацій при загостренні на хронічне обструктивне захворювання легень / К. Ю. Гашинова // Галиц. лікар. вісник. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 15-18.
5. Ільницький Р.І. Особливості імунологічної реактивності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Р.І. Ільницький // Укр. пульмонолог. журн. – 2007. – № 2. – С. 21-24.

6. Конопкіна Л.І. Рівень маркерів системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень тяжкого перебігу у залежності від прихильності їх до планової терапії / Л.І. Конопкіна // Проблеми екології та медицини. – 2012. – Т. 16, № 5-6. – С. 15-18.

7. Мостовий Ю.М. Хронічне обструктивне захворювання легень. Ключові питання / Ю.М. Мостовий // Укр. мед. часопис. – 2016. – № 4. – С. 63-66.

8. Островський М.М. До питання поліморбідності та коморбідності хворих на ХОЗЛ / М.М. Островський, П.Р. Герич // Укр. пульмонолог. журн. – 2011. – № 4. – С. 19-24.

9. Перцева Т.О. Роль системних запальних процесів у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень / Т.О. Перцева, Н.А. Саніна // Укр. пульмонолог. журн. – 2012. – № 4. – С. 48-50.

10. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень: Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013.

11. Системне запалення низької інтенсивності як загальна основа хронічного обструктивного захворювання легень та коморбідних станів / Н.І. Дігтяр, Н.Д. Герасименко, Л.В. Савченко [та ін.] // Укр. пульмон. журнал. – 2016. – № 3. – С. 64-68.

12. Яшина Л.А. Избыточная масса тела, ожирение и патология легких: взгляд пульмонолога / Л.А. Яшина, С.Г. Ищук // Здоров'я України. – 2011. – № 2 (4). – С. 14.

13. Agusti A. G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A. G. Agusti // Proc. Am. Thorac Soc. – 2005. – № 2. – P. 367-370.

14. Body mass index and chronic airflow limitation in a worldwide population-based study / L.E. Vanfleteren, [et al.] // Chron. Respir. Dis. – 2016. – Vol. 13, N 2. – P. 90-101.

15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2017.

## REFERENCES

1. Bychkova SA, Bychkova NH. [Clinical and functional features of the course of chronic obstructive pulmonary disease combined with metabolic syndrome]. *Likarska sprava*. 2014;7-8:54-9. Ukrainian.

2. Havrysiuk VK. [Systemic manifestations of COPD: clinical features, diagnosis and treatment]. *Ukr Pulm J*. 2009;2:7. Russian.

3. Hashynova EY. [Systemic effects and comorbidity in outpatients with COPD]. *Ukr Pulm J*. 2013; 2:41-5. Russian.

4. Hashynova KY. [Influence of comorbid pathology on the frequency of hospitalizations when exacerbated by chronic obstructive pulmonary disease]. *Hal lik visnyk*. 2014;21(3):15-8. Ukrainian.

5. Ilnytskyi RI. [Features of immunological reactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukr Pulm J*. 2007; 2:21-4. Ukrainian.

6. Konopkina LI. [Level of markers of systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease of severe course depending on their adherence to planned therapy]. *Problems of ecology and medicine*. 2012;16(5-6):15-8. Ukrainian.

7. Mostovyi YM. [Chronic obstructive pulmonary disease. Key issues]. *Ukr Med J*. 2016;4:63-6. Ukrainian.

8. Ostrovsky MM, Herych PR. [On the issue of polymorbidity and comorbidity in patients with COPD]. *Ukr Pulm J*. 2011;4:19-24. Ukrainian.

9. Pertseva TO, Sanina NA. [The role of systemic inflammatory processes in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukr Pulm J*. 2012;4:48-50. Ukrainian.

10. [On approval and implementation of medical-technological documents on standardization of medical care in chronic obstructive pulmonary disease: Order of the Ministry of Health of Ukraine №555 from June 27, 2013]. Ministry of Health of Ukraine. Official issue. Kyiv; 2007. Ukrainian.

11. Dihtiar NI, Herasymenko ND, Savchenko LV, et al. [Systemic inflammation of low intensity as the general basis of chronic obstructive pulmonary disease and comorbid conditions]. *Ukr Pulm J*. 2016;3:64-8. Ukrainian.

12. Yashyna LA, Ishchuk SH. [Excessive body weight, obesity and pathology of the lungs: a view of the pulmonologist]. *Zdorovia Ukrainy*. 2011;2(4):14. Russian.

13. Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:367-70.

14. Vanfleteren LE, et al. Body mass index and chronic airflow limitation in a worldwide population-based study]. *Chron Respir Dis*. 2016;13(2):90-101.

15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2017.

