

**Т.О. Перцева,  
Л.І. Конопкіна,  
Д.С. Коваль,  
Ю.В. Губа**

## **ПРОЦЕСИ ЗАПАЛЕННЯ ТА ФІБРОЗУВАННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра внутрішньої медицини I  
(зав. – д. мед. н., проф., Л.І. Конопкіна)  
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of internal medicine I  
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine  
e-mail: dsmihailichenko@gmail.com

**Цитування:** *Медичні перспективи*. 2020. Т. 25, № 4. С. 59-65

**Cited:** *Medicni perspektivi*. 2020;25(4):59-65

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, системне запалення, фіброзування  
**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, системное воспаление, фиброзирование  
**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammation, fibrosis

**Реферат.** Процессы воспаления и фиброзирования у больных хроническим обструктивным заболеванием легких. Перцева Т.А., Конопкіна Л.И., Коваль Д.С., Губа Ю.В. Целью исследования было определить категории больных ХОЗЛ с преобладанием процессов фиброзирования или воспаления. В исследование было включено 37 больных ХОЗЛ в стабильную фазу патологического процесса (мужчин – 33 (89,2%), женщин – 4 (10,8%), средний возраст –  $63,5 \pm 1,18$  года, уровень объема форсированного выдоха за первую секунду после пробы с бронхолитиками ( $ОФВ_{1post}$ ) –  $46,7 \pm 5,81\%$  должной величины). С целью определения категорий больных ХОЗЛ с преобладанием процессов воспаления или фиброзирования был проведен кластерный анализ. Для этого были выбраны наиболее важные с клинической точки зрения показатели: количество обострений за прошлый год, выраженность одышки по шкале mMRC, уровень  $ОФВ_{1post}$  и прирост  $ОФВ_1$  в абсолютных величинах, уровни маркеров системного воспаления (САА, С-РП) и профибротического цитокина ТФР- $\beta_1$ . Согласно результатам кластерного анализа были выделены две категории больных. Первая категория – больные ХОЗЛ с преобладанием процесса воспаления с низкой выраженностью одышки, высокими функциональными показателями ( $ОФВ_1 > 50\%$  должной величины), высоким уровнем обратимости бронхообструкции, низким уровнем профибротического цитокина ТФР- $\beta_1$ , высокими уровнями маркеров системного воспаления (С-РП и САА). Вторая категория – больные ХОЗЛ с преобладанием процессов фиброзирования с высокой выраженностью одышки, низкими функциональными показателями ( $ОФВ_1 \leq 50\%$  должной величины), низким уровнем обратимости бронхообструкции, низкими уровнями маркеров системного воспаления (С-РП и САА), высоким уровнем профибротического цитокина ТФР- $\beta_1$ . Преобладание процессов воспаления наблюдалось преимущественно у больных ХОЗЛ, которые относятся к клинической группе С; преобладание процессов фиброзирования – преимущественно у больных ХОЗЛ клинической группы В.

**Abstract.** The processes of inflammation and fibrosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pertseva T.A., Konopkina L.I., Koval D.S., Guba Yu.V. The aim of the study was to determine the categories of COPD patients with a predominance of fibrotic or inflammatory processes. The study included 37 stable COPD patients (men – 33 (89.2%), women – 4 (10.8%), mean age –  $63.5 \pm 1.18$  years, the level of forced expiratory volume for the first second after the test with bronchodilators ( $FEV_{1post}$ ) –  $46.7 \pm 5.81\%$  of the proper value). To determine the categories of COPD patients with a predominance of inflammation or fibrosis, a cluster analysis was performed. For this purpose the most important indicators from a clinical point of view were selected: the number of exacerbations over the past year, dyspnea severity according to the mMRC scale, the level of  $FEV_1$  post and reversibility level in absolute values, systemic inflammation markers levels (CAA, C-RP) and profibrotic cytokine TGF- $\beta_1$ . Thus, according to the results of cluster analysis, two categories of patients were identified. The first category – COPD patients with a predominance of the inflammatory process with low dyspnea severity, high functional indicators ( $FEV_1 > 50\%$  of the proper value), high airway reversibility level, low level of profibrotic cytokine TGF- $\beta_1$ , high levels of systematic inflammation markers (C-RP and CAA). The second category – COPD patients with a predominance of the fibrosis process, with a high dyspnea severity, low functional indicators ( $FEV_1 \leq 50\%$  of the proper value), low airway

*reversibility level, low levels of systematic inflammation markers (C-RP and CAA), and high profibrotic cytokine TGF- $\beta_1$  levels. The prevalence of inflammatory processes was observed mainly in COPD patients, who belong to clinical group C; the prevalence of fibrotic processes – mainly in patients of clinical group B.*

Фіброз та запалення є ключовими ланками патогенезу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). У першу чергу ХОЗЛ характеризується хронічним запальним процесом, який на ранніх стадіях захворювання може бути зворотнім. Без виключення етіологічних факторів та за відсутності належного лікування запалення персистує й набуває постійного характеру. Основна локалізація запалення – дрібні дихальні шляхи, втім воно може бути досить вираженим і у великих бронхах, і в легеневій паренхімі, і в легеневих судинах [4, 13]. По мірі прогресування хвороби запальний процес набуває системного характеру, при цьому визначається підвищення рівнів деяких маркерів запалення і в периферичній крові [3, 11].

Фіброз, який є наслідком хронічного запалення, призводить до морфологічних змін у всіх структурах бронхів, які, у свою чергу, стають причиною функціональних змін. Згідно із сучасними уявленнями ремоделювання дихальних шляхів розпочинається досить рано – протягом першого року персистуючого запального процесу [9, 10].

Протягом останніх років все більше уваги приділяється персоніфікованій терапії хворих на ХОЗЛ, яка зазвичай обирається з урахуванням клінічних проявів хвороби та рівнів функціональних показників. Утім, оскільки фіброз та запалення є основними патогенетичними процесами, що призводять до незворотних змін у тканинах легень, то й вибір базисної терапії повинен відбуватися з урахуванням превалювання того чи іншого патологічного процесу. Визначення цього превалювання на різних етапах перебігу захворювання може проводитися шляхом оцінки рівнів сироваткових біомаркерів фіброзування та запалення [1, 7, 8, 15].

Одним з доступних для визначення в клінічній практиці маркером запалення залишається С-реактивний протеїн (С-РП). Він є хоча й неспецифічним, але чутливим клініко-лабораторним індикатором запалення, який синтезується в гепатоцитах [11]. Іншим чутливим маркером запалення при ХОЗЛ є сироватковий амілоїд А (САА), який, на відміну від С-РП, продукується не лише в печінці, але й безпосередньо в осередку запалення [6].

Інтерес також становить можливість неінвазивної діагностики фіброзу легеневої тканини та бронхіальної стінки за допомогою сироваткових

біомаркерів. Так, трансформуючий фактор росту- $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ) є одним з основних факторів, що призводять до структурних змін у стінці бронха і появи незворотного компонента обструкції дихальних шляхів [9, 13].

У літературі існує невелика кількість даних щодо зіставлення характеру та вираженості клінічних проявів ХОЗЛ, з одного боку, та рівнів сироваткових біомаркерів фіброзування та запалення, з іншого [10].

Таким чином, метою нашого дослідження було встановити категорії хворих на ХОЗЛ згідно з превалюванням у них маркерів системного запалення або маркерів фіброзування.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами було обстежено 37 хворих на ХОЗЛ з II–IV ступенем вентиляційних порушень за класифікацією GOLD [9] (клінічна група В – 21 особа (56,8%), клінічна група С – 11 осіб (29,7%), клінічна група D – 5 осіб (13,5%)) у стабільну фазу патологічного процесу (чоловіків – 33 (89,2%), жінок – 4 (10,8%), середній вік –  $63,5 \pm 1,18$  року, рівень об'єму форсованого видиху за першу секунду після проби з бронхолітиком ( $\text{ОФВ}_{1\text{пост}}$ ) –  $46,7 \pm 5,81\%$  належної величини).

Формулювання клінічного діагнозу ХОЗЛ проводили згідно з міжнародними та національними рекомендаціями [1].

Усі обстежені дали згоду на участь у дослідженні.

До включення в дослідження усі хворі знаходились у стабільній фазі захворювання не менше, ніж два місяці. Жоден хворий не мав тяжких загострень ХОЗЛ протягом останнього року.

Критеріями виключення хворих з дослідження були:

- 1) відмова взяти участь у дослідженні;
- 2) наявність бронхіальної астми або інших захворювань з бронхообструктивним синдромом;
- 3) наявність тяжкої клінічно значущої серцево-судинної патології в анамнезі та/або на момент обстеження, яка може призводити до підвищення як маркерів системного запалення, так і маркерів фіброзу, зокрема перенесених гострого інфаркту міокарда, гострого порушення мозкового кровообігу;
- 4) захворювання печінки (гепатити, цироз, тяжка печінкова недостатність) в анамнезі та/або на момент обстеження, оскільки для них характерне підвищення рівня маркера ТФР- $\beta_1$  у сироватці крові;

5) підвищення рівнів печінкових ферментів більше ніж у 2,5 рази, оскільки високий рівень печінкових ферментів свідчить про наявність захворювань печінки, які можуть призвести до підвищення рівня ТФР- $\beta$  1;

6) захворювання нирок в анамнезі та/або на момент обстеження, зокрема ХХН, які можуть призводити до підвищення рівня САА та СРП;

7) наявність онкологічних захворювань в анамнезі та/або на момент обстеження, які можуть призводити до підвищення рівня САА;

8) перенесені травми та операції протягом останніх двох років;

9) зловживання алкоголем та/або наркотичними препаратами.

Таким чином, хворі, які були включені в дослідження, не мали супутньої патології, яка могла б впливати на маркери системного запалення або фіброзування.

Обстеження хворих включало оцінку скарг, зокрема вираженість задишки за шкалою mMRC (англ. – The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC)), анамнезу захворювання та життя, даних фізикального обстеження. Для визначення вентиляційної функції легень проводили спірометрію на апараті «Master Screen Body/Diff» («Jaeger», Німеччина) з оцінкою об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ до та після проби з бронхолітиком (сальбутамол 400 мг), приросту ОФВ<sub>1</sub> [5, 14].

Для визначення ступеня вираженості системного запалення всім обстеженим вимірювався плазмовий рівень С-РП (мг/л) імунотурбодиметричним методом та сироватковий рівень САА (пг/мл) методом імуноферментного аналізу. Для визначення вираженості процесу фіброзування усім хворим вимірювався сироватковий рівень маркера фіброзу ТФР- $\beta$ 1 (нг/мл), який визначався методом імуноферментного аналізу. Збір біологічного матеріалу проводили зранку натще [4, 6, 13].

Отримані результати були оброблені з використанням методів біометричного аналізу за допомогою програми «STATISTICA 6.1» («StatSoftInc.», серійний № AGAR909E415822FA). Оцінка достовірності відмінностей проводилась за критеріями Стюдента, Манна-Уїтні та Пірсона. Статистичні методи включали параметричні й непараметричні. Аналіз показників з нормальним розподілом проводився за середнім значенням та помилкою середнього, з ненормальним розподілом – за медіаною та квантилями (Me [25–75]). Для визначення категорій

хворих на ХОЗЛ з переважанням процесів фіброзування чи запалення використовувався кластерний аналіз [2]. Значущими вважались відмінності між групами при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою визначення категорій хворих на ХОЗЛ з переважанням процесів запалення або фіброзування був проведений кластерний аналіз. Для цього були обрані найбільш важливі з клінічної точки зору показники: кількість загострень за минулий рік, вираженість задишки за шкалою mMRC, рівні ОФВ<sub>1пост</sub> та приріст ОФВ<sub>1</sub> в абсолютних величинах, рівні маркерів системного запалення САА, С-РП і профібротичного цитокіну ТФР- $\beta$ 1.

Оскільки досліджувані ознаки вимірюються в різних одиницях, абсолютні значення були стандартизовані. Кожна змінна мала середнє (0) та стандартне (1) відхилення. Для формування кластерів була обрана ієрархічна класифікація, в якості правила об'єднання – метод одиночного зв'язку, в якості міри близькості – Евклідова відстань. Деревоподібна кластеризація проводилась за стратегією кластеризації Варда. Ієрархічне кластерне дерево демонструє механізм послідовного об'єднання хворих двох класів в один наступний із зазначенням відстаней між ними. Для визначення порогової відстані був використаний графік процесу об'єднання, який показав, що точка заломлення припадає на 35 крок кластеризації, а відстань об'єднання становить 12. Кількість кластерів, на які були розподілені всі хворі, визначалась за формулою:  $(n - m)$ , де  $n$  – загальна кількість спостережень, а  $m$  – крок точки заломлення. Таким чином, кількість кластерів становила 2 ( $37 - 35 = 2$ ).

Правильно обрана кількість кластерів підтверджувалась побудовою дендрограми (рис. 1). На пороговій відстані 12 є два перетини перпендикуляру з «гілками» дендрограми. Кількість перетинів і визначає кількість кластерів, а об'єкти, що опинилися нижче від відсіченої гілки, – склад кластерів.

Після формування гіпотези з визначенням кількості кластерів був використаний метод к-середніх. Алгоритм кластеризації показав, що хворі, які належали до різних кластерів, мали суттєву різницю між рівнями показників ( $p < 0,05$ ), що вказує на правильність знайденого кластерного рішення. За даними кластерного аналізу була встановлена достовірна відмінність. Для візуалізації розбіжностей між показниками було побудовано їх лінійні графіки (рис. 2).

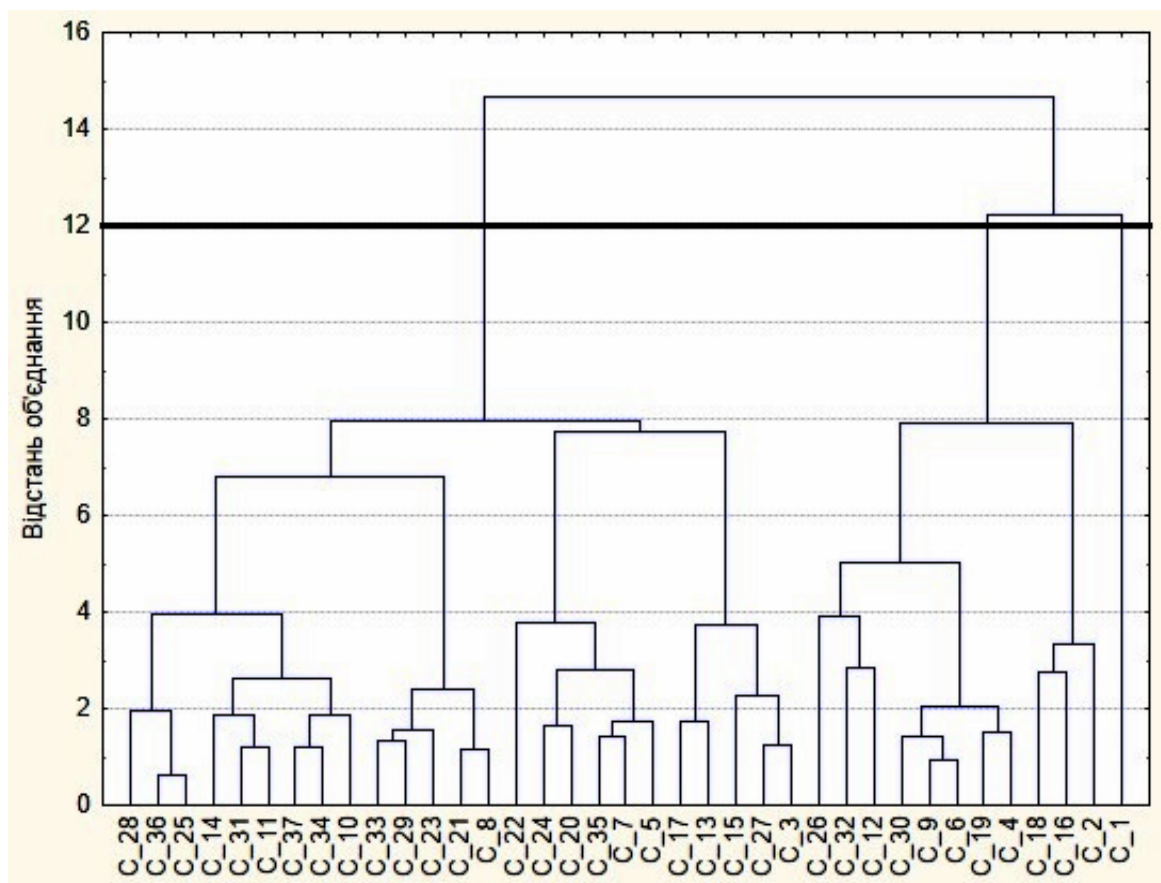


Рис. 1. Ієрархічне кластерне дерево

З метою визначення тих клінічних особливостей ХОЗЛ, які найбільше відповідають превалюванню процесу системного запалення або процесу фіброзування, доцільним було визначити в кожному кластері рівень клінічних, функціональних та лабораторних показників. Вікових та гендерних відмінностей у кластерах виявлено не було. У той же час за клініко-функціональними параметрами та рівнями біомаркерів вони суттєво відрізнялись (табл.).

До кластеру 1 увійшли хворі з відносно нетяжкою бронхообструкцією (ОФВ<sub>1пост.</sub>  $\geq 50\%$  належної величини), високим рівнем її зворотності ( $\geq 200$  мл), незначною вираженістю задишки (0 – 1 бал за шкалою mMRC), низьким рівнем профібротичного цитокіну ТФР- $\beta_1$  ( $\leq 6,0$  нг/мл). У той же час це були хворі з високою частотою нетяжких загострень ( $\geq 2$  на рік) та суттєвою вираженістю системного запалення як за рівнем С-РП ( $> 5,0$  мг/л), так і за рівнем САА ( $> 500$  нг/мл).

До кластеру 2 увійшли хворі з більш тяжкою бронхообструкцією (ОФВ<sub>1пост.</sub>  $\leq 50,0\%$  належної величини), низьким рівнем її зворотності

( $< 200$  мл), значною вираженістю задишки ( $\geq 2$  бали за шкалою mMRC), з низькою частотою нетяжких загострень ( $\leq 1$  на рік) та низькою вираженістю системного запалення як за рівнем С-РП ( $< 5,9$  мг/л), так і за рівнем САА ( $< 400,0$  нг/мл). У той же час це були хворі з високим рівнем профібротичного цитокіну ТФР- $\beta_1$  ( $> 6,0$  нг/мл).

Таким чином, за результатами кластерного аналізу були виділені дві категорії хворих: перша – з переважанням процесів запалення; друга – з переважанням процесів фіброзування.

При порівнянні отриманих у кластерах індивідуальних даних та зіставленні їх із сучасною класифікацією ХОЗЛ за клінічними групами [1] було встановлено, що до кластеру 1 увійшли переважно пацієнти клінічної групи С (10 (83,3%) осіб), до кластеру 2 – переважно пацієнти клінічної групи В (20 (80,0%) осіб). Пацієнти клінічної групи D практично рівномірно розподілилися між обома кластерами (2 хворих увійшли до кластеру 1, 3 – до кластеру 2), хоча їх загальна кількість була невисока і суттєво не впливала на результати дослідження.

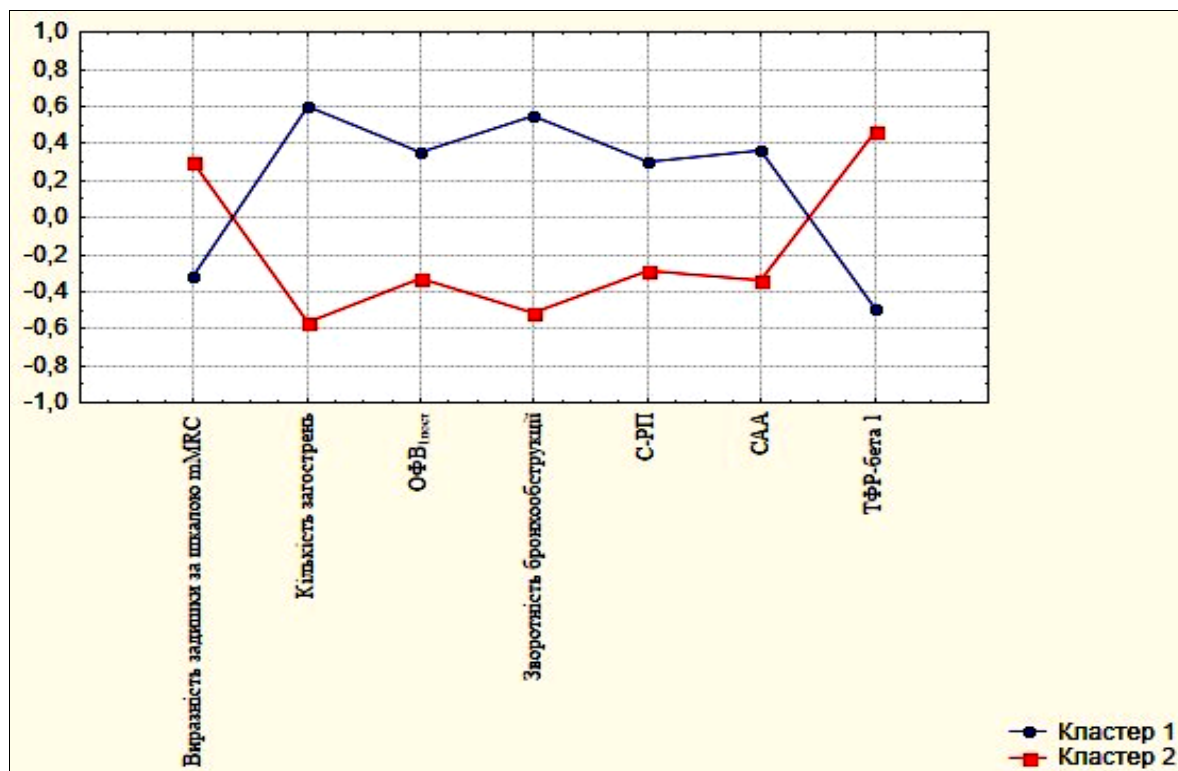


Рис. 2. Кластери хворих на ХОЗЛ за клініко-анамнестичними даними, показниками вентиляційної функції легень, маркерами запалення та фіброзу

Визначення категорій хворих на ХОЗЛ з превалюванням процесів запалення або фіброзування шляхом визначення рівнів маркерів системного запалення (С-РП, САА) та фіброзу (ТФР- $\beta_1$ ) дозволяє отримати найбільш достовірні дані для індивідуалізації тактики ведення хворих. Так, за даними деяких досліджень [3, 12], використання інгаляційних глюкокортикостероїдів

у базисній терапії ХОЗЛ сприяє зменшенню вираженості системного запалення, а холінолітики та  $\beta_2$ -агоністи тривалої дії контролюють рівень ТФР- $\beta_1$  [9]. Проте необхідне проведення подальших досліджень для визначення впливу базисної терапії хворих на ХОЗЛ на вираженість процесів запалення та фіброзування.

### Рівні показників хворих на ХОЗЛ, які увійшли в кластери

Показники	Кластери		p
	1, n = 12	2, n = 25	
Стать: n (%)			
чоловіки,	16 (88,8)	17 (89,5)	0,863
жінки	2 (11,1)	2 (10,5)	
Вік (роки), M $\pm$ m	65,1 $\pm$ 1,72	61,1 $\pm$ 5,6	0,771
Кількість загострень за минулий рік	2,0 $\pm$ 0,22	1,1 $\pm$ 0,15	0,001
Рівень задихки за mMRC, бали	1 [1–1]	2 [1–3]	0,028
Рівень ОФВ1пост. (% належної величини)	58,3 $\pm$ 4,2	45,5 $\pm$ 2,8	0,029
Приріст ОФВ1, мл	250 $\pm$ 0,04	100 $\pm$ 0,02	0,001
Рівень С-РП, мг/л	9,25 [5,6–17,3]	4,8 [2,9–5,9]	0,037
Рівень САА, нг/мл	695,3 [502,6–2980,1]	247,5 [217,8–406,3]	0,026
Рівень ТФР- $\beta_1$ (нг/мл)	3,6 [3,2–6,7]	11,8 [5,8–16,4]	0,001

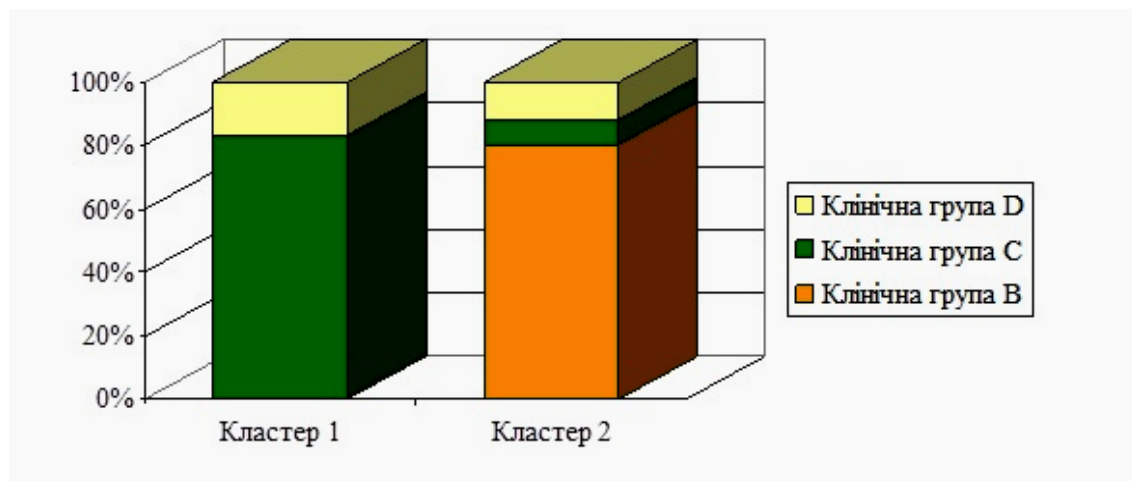


Рис. 3. Розподіл хворих, які увійшли в кластери, на клінічні групи ХОЗЛ

### ВИСНОВКИ

1. Хворі на ХОЗЛ з переважанням процесу запалення мають незначну вираженість задишки, помірний рівень бронхообструкції (ОФВ1 > 50% належної величини), високий рівень оборотності бронхообструкції, низький рівень профібротичного цитокіну ТФР-β1, високі рівні маркерів системного запалення (С-РП та САА).

2. Хворі на ХОЗЛ з переважанням процесу фіброзування мають значну вираженість задишки, значний рівень бронхообструкції (ОФВ1 ≤ 50% належної величини), низький рівень зворотності

брохообструкції, низькі рівні маркерів системного запалення (С-РП та САА), високий рівень профібротичного цитокіну ТФР-β1.

3. Превалювання процесів запалення спостерігається переважно у хворих на ХОЗЛ, які належать до клінічної групи С; превалювання процесів фіброзування – переважно у хворих на ХОЗЛ клінічної групи В.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адаптована клінічна настанова: Хронічне обструктивне захворювання легень. Ч. 1. / Ю. І. Фещенко та ін. *Укр. пульмонологічний журнал*. 2019, №2. С.5-18. DOI: <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2019-104-2-5-18>
2. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. 2-е изд. Київ: МИЦ «Мединформ», 2018. 579 с. URL: <https://www.olx.ua/.../antomonov-m-yumonografya>
3. Конопкина Л. И. Подходы к лечению больных хроническим обструктивным заболеванием легких в зависимости от фенотипов. *Укр. пульмонологічний журнал*. 2016. № 2. С. 56-57. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Upj\\_2016\\_2\\_31](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Upj_2016_2_31)
4. Biomarkers, the control panel and personalized COPD medicine / A. Agusti et al. *Respirology*. 2016. Vol. 21. P. 24-33. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.12585>
5. Clinical COPD Questionnaire Calculating. URL: [http://ccq.nl/?page\\_id=342](http://ccq.nl/?page_id=342)
6. Correlations between serum amyloid A, Creactive protein and clinical indices of patients with acutely exacerbated chronic obstructive / Tian-Lai Lin et al. *J Clin Lab Anal*. 2019. Vol. 33, No. 4. P. e22831. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.22831>
7. CTS position statement: Pharmacotherapy in patients with COPD / J. Bourbeau et al. *Canadian journal of respiratory, critical care, and sleep medicine*. 2017. Vol. 4, No. 4. P. 222-241. DOI: <https://doi.org/10.1080/24745332.2017.1395588>
8. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2019. P. 14 URL: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2014\\_Jan23.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jan23.pdf)
9. How Do Dual Long-Acting Bronchodilators Prevent Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease? / Kai M. Beeh et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017. Vol. 196, No. 2. P. 139-149. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1794CI>
10. Identification of Five Chronic Obstructive Pulmonary Disease Subgroups with Different Prognoses in the ECLIPSE Cohort Using Cluster Analysis / S. I. Rennard et al. *Annals ATS*. 2015. Vol. 12. P. 303-312. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201403-125OC>
11. Increased Physical Activity Associated with Decreased IL-6 and CRP in Patients with COPD /

Z. Chen et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017. Vol. 195. P. 1026-1033. URL: [https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1\\_MeetingAbstracts.A1033](https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A1033)

12. Wouters E. F., Wouters B. B., Augustin I. M., Franssen F. M. Personalized medicine and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2017. Vol. 23, No. 3. P. 241-246.

DOI: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000377>

13. Saito A. TGF- $\beta$  Signaling in Lung Health and Disease / Saito A. et al. *J Mol Sci*. 2018. Vol. 19, No. 8. P. 2460. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19082460>

14. Spirometry 2019 Update An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement / Brian L. et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019. Vol. 200. No. 8. P. 70-88. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>

15. The PLATINO study: description of the distribution, stability, and mortality according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease classification from 2007 to 2017 / Menezes AM et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017. Vol. 12. P. 1491-1501. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S136023>

## REFERENCES

1. Feschenko YuI, Gavrisyuk VK, Dzyublik OYa, Mostovoy YuM, Pertseva TO, Polyanska MO, Yachnik AI, Yashina LO. [Adapted clinical guidelines: Chronic obstructive pulmonary disease (part 1)]. *Ukrayinskiy pulmonologichnyi zhurnal*. 2019;2:5-18. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2019-104-2-5-18>

2. Antomonov MYu. Mathematical processing and analysis of medical and biological data. 2nd ed]. Kyiv: Medinform; 2018. p. 579. Russian. Available from: <https://www.olx.ua/.../antomonov-m-yu-monografya>

3. Konopkina LI. [Approaches to the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease, depending on phenotypes]. *Ukrayinskiy pulmonologichnyi zhurnal*. 2016;2:56-57. Ukrainian. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Upj\\_2016\\_2\\_31](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Upj_2016_2_31)

4. Agusti A, Gea J, Faner R. Biomarkers, the control panel and personalized. *COPD medicine*. 2016;21(1):24-33. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.12585>

5. Clinical COPD Questionnaire Calculating. [Internet]. Available from: [http://ccq.nl/?page\\_id=342](http://ccq.nl/?page_id=342)

6. Tian-Lai Lin, Wei-Wen Chen, Zhi-Rong Ding, Si-Can Wei, Ming-Lian Huang, Cai-Hui Li Correlations between serum amyloid A, C-reactive protein and clinical indices of patients with acutely exacerbated chronic obstructive. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(4):e22831. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.22831>

7. Jean Bourbeaua, Mohit Bhutanib, Paul Hernandezc, Darcy D Marciniukd, Shawn D. Aaron CTS position statement: Pharmacotherapy in patients with COPD. 2017;1(4):222-41. doi: <https://doi.org/10.1080/24745332.2017.1395588>

8. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2020. [Internet]. Available from: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf)

9. Kai M Beeh, Pierre-Regis Burgel, Frits ME Franssen, Jose Luis Lopez-Campos, Stelios Loukides et al. How Do Dual Long-Acting Bronchodilators Prevent Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease?

*Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(2):139-49. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1794CI>

10. Stephen I Rennard, Nicholas Locantore, Bruno Delafont, Ruth Tal-Singer, Edwin K Silverman, Jorgen Vestbo, Bruce E Miller, Per Bakke, Bartolomé Celli. Identification of Five Chronic Obstructive Pulmonary Disease Subgroups with Different Prognoses in the ECLIPSE Cohort Using Cluster Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Mar;12(3):303-12. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201403-125OC>

11. Zijing Chen, Vincent S Fan, Kenneth Pike, Nathan Yee, Soo Borson, Sandra Adams, Ruth Kohen, et al. Increased Physical Activity Associated with Decreased IL-6 and CRP in Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1026-33. Available from: [https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1\\_MeetingAbstracts.A1033](https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A1033).

12. Wouters EF, Wouters BB, Augustin IM, Franssen FM. Personalized medicine and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2017 May;23(3):241-6. doi: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000377>

13. Akira Saito, Masafumi Horie, Takahide. Nagase TGF- $\beta$  Signaling in Lung Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2018 Aug 20;19(8):2460. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19082460>

14. Brian L Graham, Irene Steenbruggen, Martin R Miller, Igor Z Barjaktarevic, Brendan G. Cooper, Graham L. Hal. Standardization of Spirometry 2019. Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):70-e88. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>

15. Ana M Menezes, Fernando C Wehrmeister, Rogelio Perez-Padilla, Karynna P Viana, Claudia Soares, Hana Mullerova, et al. The PLATINO study: description of the distribution, stability, and mortality according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease classification from 2007 to 2017. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1491-501. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S136023>

Стаття надійшла до редакції  
16.09.2020

