НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ
І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ГАШИНОВА КАТЕРИНА ЮРІЇВНА

УДК 616.24-007-272-036.1-037-031-085

ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕРАПІЇ З УРАХУВАННЯМ ЛОКАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ ТА СИСТЕМНИХ ПРОЯВІВ

14.01.27 – пульмонологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державному закладі «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

Науковий консультант
член-кореспондент Національної академії медичних наук України,
доктор медичних наук, професор
Перцева Тетяна Олексіївна,
Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», ректор

Офіційні опоненти:
доктор медичних наук, професор
Мостовой Юрій Михайлович,
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини

доктор медичних наук, професор
Островський Микола Миколайович,
Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний Університет», завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб

доктор медичних наук, доцент
Бойко Дмитро Миколайович,
Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», завідувач кафедри фізичного виховання та здоров'я, фізичної реабілітації, спортивної медицини

Захист відбудеться «26» червня 2017 р. о 10^{00} годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 у Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03141, Україна, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03141, Україна, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

Автореферат розісланий «25» травня 2017 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є надзвичайно злободенною медичною та економічною проблемою через значну поширеність, тяжкість перебігу, високий ризик смерті та великі витрати на ведення хворих (Ю. І. Фещенко, В. К. Гаврисюк, 2004; О. Я. Дзюблик, Т. О. Перцева, 2009; Ю. І. Фещенко, 2010, 2011, 2015; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2011—2016).

З 1990 до 2010 рр. захворюваність на ХОЗЛ у світі підвищилася більше, ніж у півтора рази (T. Vos, 2012). Далекою від задовільної є ситуація і в України (Ю. І. Фещенко, 2010, 2013, 2015; А. І. Ячник та ін., 2012). За даними неофіційної статистики захворюваність населення нашої країни на ХОЗЛ становить 7 %, тобто охоплює біля 3 000 000 осіб (Ю. І. Фещенко та ін., 2011, 2013; А. І. Ячник та ін., 2012). ХОЗЛ є одним з основних чинників смертей у світі (GOLD, 2016). До 2020 р. очікується зниження летальності від інфарктів, інсультів, туберкульозу, тощо, у той час як кількість пацієнтів з ХОЗЛ буде неухильно підвищуватися, а сама патологія стане третім за значущістю чинником смерті (C. J. Murray, A. D. Lopez, 1997).

Загострення ХОЗЛ є найбільш небезпечною подією в житті пацієнтів (Ю. І. Фещенко, 2013; A. Anzueto, 2010; M. Hoogendoorn et al., 2011; J. Escarrabill et al., 2015; GOLD, 2016). Такі хворі переносять до чотирьох епізодів погіршень стану протягом року, і ці події складають вагому частку в структурі чинників госпіталізацій і смертей (О. Я. Дзюблик, 2011). Виключна значущість загострень для прогнозу при ХОЗЛ вперше була відображена в GOLD (2011 р.). У цьому документі підкреслено, що загострення та супутня патологія суттєво впливають на тяжкість перебігу в окремих індивідуумів. Подібні дані відображені і в Наказі № 555 Міністерства охорони здоров'я України від 27 червня 2013 р.. Втім, хоча кількість загострень протягом минулого року й була визнана в якості найкращого предиктору повторних погіршень перебігу ХОЗЛ (GOLD, 2011), пацієнти далеко не завжди повідомляють лікареві про зміни свого стану (J. A. Wedzicha, 2013). Крім того, розподіл пацієнтів на групи A, B, C, D є досить корисним під час обрання тактики лікування, але має обмежену прогностичну значущість (L. Leivseth et al., 2013; H. P. Chan et al., 2016). Розуміння чинників загострень та потреби у госпіталізації не є чітким, а відомості відносно цієї проблеми є обмеженими та досить суперечливими (A. Elixhauser, D. Au, J. Podulka, 2008; J. Vilaro et al., 2010; G. C. Donaldson et al., 2005, 2013; T. S. Ingebrigtsen et al., 2015). Отже вкрай необхідним при ХОЗЛ є пошук надійних маркерів загрози розвитку загострень, особливо тяжких.

Відповідно до сучасних уявлень про механізми розвитку та особливості перебігу ХОЗЛ, пацієнти з цією патологією становлять різнорідну групу (Ю. М. Мостовий, 2011; Л. О. Яшина та ін., 2015; A. Agusti et al., 2013; J. Miller et al., 2013; H. Müllerova et al., 2015). Часто захворювання асоціюється з тяжкими супутніми недугами (Т. О. Перцева, 2008; С. Н. Авдеев, 2008; Ю. М. Мостовой, Г. В. Демчук, 2011; М. М. Островський, П. Р. Герич, 2011; Л. В. Распутіна, 2011; А. О. Довгань, Т. В. Константинович, Ю. М. Мостовой, 2014; А. І. Ячник, 2014; A. Briggs et al., 2008; GOLD, 2011; K. F. Rabe et al., 2013). Доведено, що ХОЗЛ супроводжується значними системними проявами, такими як слабкість скелетної

мускулатури, метаболічні порушення, кахексія зі зміною індексу маси тіла (ІМТ), відсотка маси м'язової (% МТ) та жирової (% ЖТ) тканини, маси тканини, що є вільною від жиру (ТВЖ), індексу маси тканини, що є вільною від жиру (ІМТВЖ) (Т. О. Перцева, 2008; W. Q. Gan et al., 2004; A. Agusti, J. B. Soriano, 2008; P. J. Barnes, B. R. Celli, 2009). Проте дані щодо впливу супутньої патології та системних проявів ХОЗЛ на частоту загострень і госпіталізацій нечисленні й дуже розбіжні (A. Bravein et al., 2012; P. Lange et al., 2012).

З іншого боку, основною ареною патологічних змін при ХОЗЛ виступає респіраторна система, а значною перешкодою до покращення якості ведення хворих є брак суто специфічних легеневих біомаркерів, що були б доступними для клініцистів та могли б використовуватися для оцінки прогнозу перебігу захворювання й визначення ефективності лікування (D. D. Sin, 2007; M. Cazzola et al., 2008; R. Tkacova et al., 2010; M. Bafadhel et al., 2011; A. Koutsokera et al., 2013; GOLD, 2016). Тому пошук легеневоспецифічних предикторів майбутніх загострень як у стабільних пацієнтів, так і в тих, хто перебуває в лікарні через погіршення стану, є вельми доцільним. Перспективними з цієї точки зору виглядає вивчення у хворих на ХОЗЛ вмісту α-1-антитрипсину (ААТ) у сироватці крові (C. P. Hersh et al., 2000; А. В. Аверьянов, 2007; A. Kaplan, L. Cosentino, 2010; A. R. Koczulla et al., 2012), фракції оксиду азоту в повітрі, що видихується (fractional exhaled nitric oxide – FeNO) (A. Bhowmik et al., 2005; R. A. Dweik, 2011; A. Koutsokera et al., 2013), та плазмової концентрації сурфактантного білка Д (СБД) (І. Ю. Малишев, 2011: D. D. Sin et al., 2007; M. Thomsen et al., 2013).

Ще однією проблемою менеджменту ХОЗЛ є факт, що лікування ХОЗЛ, навіть згідно з останньою багатовимірною класифікацією захворювання, не завжди є достатньо ефективним та не впливає відповідною мірою на довгостроковий прогноз у пацієнтів (L. Leivseth et al., 2013; R. Jones et al., 2013; J. P. de Torres et al., 2014; J. A. Wedzicha, 2013). Отже вивчення можливих додаткових індикаторів для персоналізації терапевтичного втручання при ХОЗЛ є актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планових комплексних науково-дослідних робіт кафедри факультетської терапії та ендокринології (після реорганізації 01.09.2015 р. – кафедри внутрішньої медицини 1) Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Особливості діагностики та медичної реабілітації при захворюваннях бронхолегеневої системи» (держ. реєстраційний № 0111U001371) та «Визначення особливостей клініки, діагностики, лікування та медичної реабілітації хворих при захворюваннях бронхолегеневої системи» (держ. реєстраційний № 0114U005305).

Мета дослідження: розробка лікувально-діагностичної тактики ведення хворих на ХОЗЛ шляхом побудови моделей прогнозування ризику виникнення загострень і госпіталізацій, а також оптимізації терапії з урахуванням локального ураження і системних проявів захворювання.

Задачі дослідження:

1. Розробити модель прогнозування ймовірності повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ на підставі визначення інформативності та

прогностичної значущості клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних параметрів.

2. Встановити показники, що призводять до збільшення тривалості госпіталізації у стаціонарних хворих з тяжким загостренням ХОЗЛ.

3. Визначити у стабільних амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ інформативність та прогностичну значущість клініко-анамнестичних і функціональних характеристик, а також ознак системних проявів захворювання для оцінки ймовірності розвитку загострення захворювання.

4. Вивчити в амбулаторних пацієнтів у стабільній фазі ХОЗЛ рівень ААТ у сироватці венозної крові; виявити фактори, що впливають на його концентрацію, а також оцінити значущість змін рівня ААТ для прогнозування перебігу захворювання.

5. Оцінити в амбулаторних пацієнтів у стабільній фазі ХОЗЛ рівень FeNO для визначення його легеневої специфічності; встановити фактори, що впливають на цей показник, та оцінити значення вимірювання FeNO для підвищення якості моніторингу та прогнозування перебігу захворювання.

6. Встановити специфічність СБД як маркеру локального ураження респіраторної системи при ХОЗЛ; визначити його плазмову концентрацію при стабільному перебігу захворювання; ідентифікувати фактори, що впливають на його рівень у периферійному кровотоці та оцінити можливість застосування концентрації СБД у плазмі хворих на ХОЗЛ як предиктора загострення захворювання.

7. Розробити та перевірити ефективність використання моделі прогнозування перебігу ХОЗЛ в амбулаторних стабільних пацієнтів на підставі оцінки локального ураження, коморбідних станів і системних проявів захворювання, а також порівняти таку модель з існуючою класифікацією визначення ризику загострення ХОЗЛ.

8. Оптимізувати лікування хворих на ХОЗЛ з урахуванням особливостей функціональних та лабораторних характеристик пацієнтів.

Об’єкт дослідження – хронічне обструктивне захворювання легень.

Предмет дослідження – інформативність клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних маркерів локального ураження органів дихання та системних проявів у стабільну фазу та під час загострення ХОЗЛ для прогнозування перебігу захворювання та оптимізації лікувально-діагностичної тактики.

Методи дослідження: загальноприйняті клініко-анамнестичні (аналіз медичної документації, вивчення анамнезу, скарг, статусу куріння, фізикальне дослідження); антропометричні (вимірювання зросту, ваги, розрахунок ІМТ, % МТ, % ЖТ, ТВЖ, ІМТВЖ) для характеристики нутритивного статусу пацієнтів; інструментальні (спірографія; рентгенографія органів грудної клітини, електрокардіографія, оклюзійна пневмотонометрія) та загальноклінічні лабораторні дослідження для верифікації діагнозу ХОЗЛ, проведення диференційної діагностики, виявлення супутньої патології та системних проявів захворювання; анкетування для встановлення виразності задишки та наявності психологічних розладів; пульсоксиметрія для виявлення дихальної недостатності (ДН); тест із 6-хвилинною ходою (6 minutes’ walk test – 6MWT) для визначення толерантності до фізичних навантажень; вимірювання ААТ у сироватці крові, FeNO, СБД у плазмі

крові для оцінки локального ураження респіраторної системи; статистичні для обробки отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше для репрезентативної когорти стабільних хворих на ХОЗЛ, які підлягають амбулаторному спостереженню в режимі «реального життя», виявлена комбінація маркерів локального ураження органів дихання (підвищення плазмового СБД, зниження сироваткового ААТ), системних проявів захворювання (зниження ІМТ, % МТ, ІМТВЖ, підвищення рівня плазмового С-реактивного білка (СРБ)), ознак дихальної недостатності (ДН) (зниження насичення (сатурації) киснем артеріальної крові – SpO_2) та коморбідних станів (ішемічна хвороба серця (ІХС), особистісна (ОТ) та/або ситуативна тривожність (СТ)) за наявності якої збільшується ризик виникнення загострення захворювання.

Вперше для хворих з тяжким загостренням ХОЗЛ, що потребує лікування у стаціонарі, визначені інформативні характеристики нутритивного стану (зниження ІМТ), анамнестичні фактори (активне куріння, існування супутньої патології), маркери системних запальних реакцій (СЗР) (еозинофілія в периферійній крові, підвищений рівень сироваткового СРБ та загального білка (ЗБ)) та клініко-функціональні ознаки ДН (прискорення частоти дихальних рухів (ЧДР), наявність задишки, участь додаткової мускулатури в акті дихання, зниження об'єму форсованого видиху за першу секунду ($ОФВ_1$) < 45 % належних, форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) < 80 % належних, $ОФВ_1$/ФЖЄЛ < 45 %), які доцільно вживати у якості критеріїв визначення ризику повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ.

Новими є дані стосовно встановлених індикаторів подовження строків перебування в лікарні під час загострення ХОЗЛ: тривалість госпіталізації достовірно збільшується при зниженні $ОФВ_1$, ФЖЄЛ, $ОФВ_1$/ФЖЄЛ, загальної ваги та ІМТ, а також пропорційно до кількості госпіталізацій внаслідок ХОЗЛ протягом минулих трьох років.

Патогенетично обґрунтована та вперше доведена доцільність вимірювання ААТ в сироватці крові, FeNO та СБД у плазмі крові при ХОЗЛ для удосконалення і підвищення точності діагностики, а також оптимізації лікувальної тактики ведення хворих. Вперше обґрунтовані додаткові показання до призначення комбінації інгаляційних глюкокортикостероїдів/β_2-агоністів тривалої дії (ІГКС/БАТД) у єдиному сухопорошковому інгаляторі стабільним хворим на ХОЗЛ з ознаками втомлюваності дихальної мускулатури (ДМ) або підвищеним рівнем СБД.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблена, перевірена та впроваджена в закладах охорони здоров'я комплексна модель прогнозування ризику виникнення загострення в амбулаторних хворих на ХОЗЛ з урахуванням не тільки показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) та анамнезу загострень, а й маркерів локального ураження органів дихання, системних проявів, ознак ДН та наявності коморбідних станів. Точність побудованої прогностичної моделі дорівнює 79,0 % і збільшує точність прогнозування перебігу ХОЗЛ майже на 20 % порівняно із загальноприйнятим алгоритмом. Для пацієнтів з тяжким загостренням ХОЗЛ математично обґрунтований та впроваджений у закладах практичної охорони здоров'я алгоритм оцінки нутритивного стану, анамнестичних даних, маркерів СЗР

та клініко-функціональних ознак ДН для побудови моделі визначення ризику повторних госпіталізацій через загострення ХОЗЛ. Запропонована модель прогнозування є достовірною з рівнем надійності 95,5 %. Оцінка рівня сироваткового ААТ у стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ дала можливість обґрунтувати якомога раннє вживання антисмокінгових заходів та призначення максимально можливої базисної терапії для запобігання подальшого прогресування обструкції дихальних шляхів. Вимірювання FeNO в стабільних хворих дозволяє спростити ідентифікацію еозинофільного типу запальної реакції при ХОЗЛ та надає можливість спростити виявлення перехресного синдрому «астма-ХОЗЛ». При збільшенні виразності симптомів ХОЗЛ для диференційної діагностики чинників погіршення стану доведена доцільність вимірювання FeNO. Перевищення референтних значень цього показника варто розцінювати як специфічний маркер загострення захворювання та індикатор потреби у збільшенні обсягу протизапальної терапії. Використання ознак втоми ДМ та/або підвищення рівня плазмового СБД у якості додаткових показань до призначення комбінації ІГКС/БАТД у єдиному інгаляторі стабільним амбулаторним хворим дозволило індивідуалізувати лікувальні програми та оптимізувати тактику ведення пацієнтів з ХОЗЛ.

Результати роботи впроваджені у практичну діяльність терапевтичного відділення з пульмонологічними ліжками Комунального закладу «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради»; ревматологічного відділення з пульмонологічними ліжками Державного закладу «Дорожня клінічна лікарня станції Дніпропетровськ ДП «Придніпровська залізниця»»; терапевтичного відділення Комунального закладу «Міська клінічна лікарня № 9» Дніпропетровської міської ради»; Міського центру по лікуванню професійних захворювань Комунального закладу «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» Дніпропетровської обласної ради»; терапевтичного відділення Вінницької Міської клінічної лікарні № 1; пульмонологічного відділення Вінницької міської клінічної лікарні № 1; відділення пульмонології № 1 Комунального закладу охорони здоров'я «Харківська міська клінічна лікарня № 13»; відділення пульмонології № 2 Комунального закладу охорони здоров'я «Харківська міська клінічна лікарня № 13»; відділення диференційної діагностики та малих форм туберкульозу Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру; відділення пульмонології Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру; кафедр факультетської терапії та ендокринології (після реорганізації – внутрішньої медицини 1), внутрішньої медицини 2, медико-соціальної експертизи і реабілітації ФПО Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; кафедр внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету.

Результати роботи відображені у «Методичних рекомендаціях з первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на хронічне обструктивне захворювання легень та бронхіальну астму» (м. Дніпропетровськ, 2015 р.); інформаційних листах «Удосконалення діагностики хронічного обструктивного

захворювання легень (ХОЗЛ) шляхом вимірювання рівня оксида азоту (NO) в повітрі, що видихається» та «Удосконалення діагностики хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) шляхом дослідження α1-антитрипсину (ААТ) в сироватці крові»; двох повідомленнях у Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

Особистий внесок здобувача. Формулювання ідеї, планування етапів дослідження, обговорення результатів, що були отримані, здійснено разом із науковим консультантом, членом-кореспондентом НАМН України, доктором медичних наук, професором Т. О. Перцевою.

Дисертація є особистою роботою автора. На підставі аналізу даних літератури встановлена актуальність і доцільність проведення дослідження, сформульовані мета й задачі. Здобувачем самостійно розроблений алгоритм виконання роботи, що включав: на першому етапі – проведення ретроспективного аналізу медичних карток стаціонарних хворих, які були госпіталізовані внаслідок загострення ХОЗЛ, для визначення інформативних клініко-анамнестичних і лабораторно-інструментальних предикторів повторної госпіталізації; на другому етапі – проспективне дослідження амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ для пошуку чинників погіршення прогнозу перебігу захворювання у відносно стабільних хворих; на третьому етапі – перевірку ефективності використання розробленої моделі прогнозування перебігу ХОЗЛ; на четвертому – оцінку оптимізації лікування хворих на ХОЗЛ з урахуванням особливостей функціональних та лабораторних характеристик пацієнтів.

Дисертанткою особисто проведені ретроспективний аналіз медичної документації, анкетування, клініко-анамнестичне та інструментальне обстеження, а також лікування хворих під час проспективного дослідження. Самостійно створені бази даних, проведений статистичний аналіз результатів. Автором особисто узагальнені результати досліджень, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації, що знайшли відображення у наукових публікаціях та доповідях на фахових з'їздах і конференціях. Забезпечено впровадження результатів дослідження у вітчизняні заклади охорони здоров'я та навчальний процес медичних вищих навчальних закладів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертації доповідалися та обговорювалися на V з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (м. Київ, 2013 р.), III та V Національному Астма-конгресі (м. Київ, 2009 та 2011 рр.), щорічному конгресі Турецького торакального суспільства (м. Анталья, 2007 р.), щорічних конгресах Європейського Респіраторного Товариства (м. Берлін, 2008 р.; м. Відень, 2009 р., м. Барселона, 2010 р., м. Амстердам, 2011 р., м. Відень, 2012 р., м. Барселона, 2013 р., м. Мюнхен, 2014 р., м. Амстердам, 2015 р.), XX Національному конгресі з хвороб органів дихання (м. Москва, 2010 р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування і санаторно-курортної реабілітації захворювань внутрішніх органів» (Дніпропетровська область, курорт «Орлівщина», 2011 р.), XXI Національному конгресі з хвороб органів дихання (м. Уфа, 2011 р.), XIV Конгресі світової федерації українських лікарських товариств (м. Донецьк, 2012 р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Терапевтичні читання: сучасні аспекти

діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів (м. Івано-Франківськ, 2012 р.), VI Національному конгресі «Людина та ліки» (м. Київ, 2013 р.), Науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (м. Вінниця, 2013 р.), IX Південноукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми внутрішньої медицини – класичні уявлення і сучасні тенденції» (м. Одеса, 2014 р.), IX науково-практичній конференції «Актуальні проблеми внутрішньої медицини» (м. Дніпропетровськ, 2015 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 67 наукових праць, у тому числі: 22 статті (10 – самостійних, 12 – у співавторстві), з них 18 – у наукових фахових виданнях, що за датою публікації були внесені до Переліку наукових фахових видань, затверджених Міністерством освіти і науки України; 17 – у виданнях, що зареєстровані в міжнародних наукометричних системах; 4 – у наукових періодичних виданнях інших держав; 45 публікації у матеріалах конференцій, з'їздів та конгресів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 360 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 90 таблицями та 79 рисунками, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, що містить 541 джерело, з яких 47 – вітчизняних, 494 – іноземних.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт і методи досліджень. Дослідження виконувалось у декілька етапів. На першому був проведений ретроспективний аналіз 536 медичних карт стаціонарних хворих, які були госпіталізовані зі загостренням ХОЗЛ, для визначення інформативних клініко-анамнестичних і лабораторно-інструментальних предикторів повторної госпіталізації, а також для встановлення показників, що збільшують тривалість перебування в стаціонарі при загостренні ХОЗЛ. На підставі отриманих даних розроблена модель прогнозування ймовірності повторної госпіталізації через загострення захворювання.

На другому етапі здійснено проспективне дослідження 112 стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ для пошуку інформативних предикторів загострення та встановлення значущості таких показників для прогнозу перебігу захворювання. Діагноз «ХОЗЛ» підтверджувався відповідно до Наказу № 128 МОЗ України від 19.03.2007 р. (з листопаду 2013 р. – до Наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р.). Критерії включення у дослідження, а саме: широкий віковий діапазон; включення осіб обох статей; відсутність обмежень стосовно статусу куріння, супутньої патології та вживання будь-яких лікарських засобів дозволили виділити вибірку, що була максимально наближена до популяції хворих у «реальному житті». За результатами дослідження розроблена модель прогнозування імовірності виникнення загострення в стабільних пацієнтів з ХОЗЛ.

На третьому етапі під час проспективного спостереження здійснено перевірку ефективності розробленої моделі прогнозування перебігу ХОЗЛ, а також її порівняння з існуючою класифікацією визначення ризику загострення ХОЗЛ.

На четвертому етапі в амбулаторних хворих на ХОЗЛ з певними функціональними та лабораторними характеристиками під час проспективного спостереження була визначена тактика оптимізації лікування. Для виконання окремих задач дисертації поряд з хворими на ХОЗЛ обстежувалися також здорові особи та хворі з патологією серцево-судинної системи.

На ретроспективному етапі аналізувалися всі медичні карти стаціонарних хворих, які були госпіталізовані з діагнозом «загострення ХОЗЛ» у терапевтичне відділення з пульмонологічними ліжками впродовж 3-х років. Критерієм виключення була наявність легеневої інфільтрації, ателектазу легень або ексудату в плевральній порожнині та госпіталізація лише за соціальними показаннями.

У всіх хворих на етапі проспективного дослідження реєструвалися стать, вік, зріст, маса, ІМТ. Для детальної характеристики нутритивного статусу вимірювалися % ЖТ, % МТ, ТВЖ, ІМТВЖ за допомогою OMRON HBF-510 (OMRON, США) з використанням методу біоелектричного опору. У хворих вивчалися тривалість захворювання; статус куріння та його тривалість з визначенням індексу «пачка/рік»; кількість загострень та госпіталізацій через загострення ХОЗЛ протягом минулого року за даними опитування та медичної документації. Наявність супутньої патології встановлювалася за результатами аналізу медичних карток амбулаторних хворих. Здійснений скринінг психологічних порушень шляхом тестування за опитувальниками. Для виявлення та оцінки депресії (Д) використовувався тест V. Zung, адаптований Т. І. Балашовою (W. W. Zung, 1965; Г. Ш. Габдреева, 2004), анкетування за шкалою Бека (A. T. Beck et al., 1965; И. Г. Малкина-Пых, 2005). Застосовувались шкали самооцінки СТ та ОТ Ch. D. Spilberger у інтерпретації Ю. Л. Ханіна (Ю. Л. Ханин, 1976). В усіх пацієнтів оцінювалися скарги: кашель, виділення мокротиння та задишка. Остання вимірювалася за шкалою Британської медичної ради (Medical Research Council (MRC)) (C. M. Fletcher, et al., 1959), а для пацієнтів, які були включені в дослідження після 2011 р., – за модифікованою шкалою mMRC (GOLD, 2011). Проводилася оцінка наявності ціанозу, ознак емфіземи, участі додаткової мускулатури в диханні, даних аускультації. Оцінені дані загальноклінічних лабораторних обстежень, електрокардіографії. Кожному пацієнту проводилася оцінка показників ФЗД (спірограф MasterLab, Viasis, Німеччина) до та через 15-30 хвилин після проби з β_2-агоністом короткої дії сальбутамолом (4 інгаляції по 100 мкг). Аналізувався рівень $ОФВ_1$, ФЖЄЛ, об'єм форсованого видиху за шість секунд ($ОФВ_6$), співвідношення $ОФВ_1$/ФЖЄЛ, пікова швидкість видиху (ПШВ), форсована швидкість видиху при 25 %, 50 % та 75 % ФЖЄЛ ($ФШВ_{25}$, $ФШВ_{50}$,$ФШВ_{75}$). Усі показники обчислювалися у абсолютних величинах та відсотках належних (R. J. Knudson et al., 1983). Функціональний стан ДМ вивчався за допомогою оклюзійної пневмотонометрії (MasterLab, Viasis, Німеччина) з аналізом максимального статичного тиску на вдиху (PI max) і на видиху (PE max). Належні величини розраховували за L. F. Black, R. E. Hyatt, 1969. Дослідження SpO_2 проводили пульсоксиметром «Bitmos Sat 816 MasimoSET» (США). Для визначення толерантності до фізичних навантажень використовувався тест із 6-хвилинною ходою (6MWT) відповідно до стандартного протоколу (В. К. Гаврисюк та ін., 2004; ЄРТ/АТТ, 2002). Концентрація СРБ в сироватці крові вимірювалася за допомогою латекс-турбодіметричного методу на аналізаторі

Cobas 6000. В амбулаторних хворих були вивчені окремі маркери місцевих патологічних змін у респіраторному тракті: ААТ в сироватці крові (кінетична імунотурбідиметрія, Cobas 6000); вміст FeNO (Niox Mino, Aerocrine, Швеція); рівень СБД у плазмі крові (імуно-ферментний аналіз, реактиви «Hycult Biotech», Нідерланди). Клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження хворих на ХОЗЛ проводилося під час включення в дослідження, а деякі показники, відповідно до дизайну розділів, – у динаміці через один рік. Отримані результати оброблювались із застосуванням описової та аналітичної статистики за допомогою програми «STATISTICA 6.1» (StatSoft Inc., USA, серійний № AGAR909 E415822FA) та «Microsoft Excel 2003» (№ 74017-641-9475201-57075) (С. Н. Лапач та ін., 2000; О. Ю. Реброва, 2004). Для прогнозування інтегрованого впливу параметрів на обрані ключові точки досліджень використовували відношення шансів (OR), неоднорідну послідовну процедуру за методом Байеса та послідовним аналізом А. Вальда (А. Вальд, 1960). За методикою Е. В. Гублера та А. А. Генкина визначали діапазони коливань ознаки, розраховували інформативність обраної градації (Ij). Для остаточного відбору характеристики, для її значень розраховувалася інформаційна міра Кульбака (I). Мінімальним порогом для вважання ознаки потенційно прогностично значущою, встановлений I = 0,5. Діагностичні коефіцієнти (ДК) розраховувалися за формулою Е. В. Гублера та А. А. Генкина, 1973. При досягненні в результаті сумування значень ДК граничної суми ± 13 балів прогноз вважався достовірним і з вірогідністю помилки ≤ 5 % ($p < 0,05$). При визначенні цінності прогностичної моделі оцінювалася її чутливість, специфічність, точність та цінність позитивного/негативного результату.

Результати дослідження та їх обговорення.

І. Клініко-анамнестичні та лабораторно-інструментальні предиктори повторних тяжких загострень ХОЗЛ. При ретроспективному аналізі виявлено 536 карт стаціонарних хворих з діагнозом «загострення ХОЗЛ». Після оцінки критеріїв включення/виключення для остаточного аналізу відібрані 162 карт, в яких діагноз був підтверджений клініко-анамнестичними і спірометричними показниками. Серед госпіталізованих зареєстровано 14 випадків з легкою (I), 44 – з помірною (II), 85 – з тяжкою (III), та 19 – з дуже тяжкою (IV) тяжкістю перебігу ХОЗЛ. Вік пацієнтів склав 63,00 [55,0-70,0] роки; переважну більшість становили чоловіки – (74,1 ± 3,4) %. Тривалість захворювання дорівнювала 6,0 [4,0-8,0] рокам. У (80,3 ± 3,1) % випадків хворі були курцями. При детальному аналізі всіх загострень ХОЗЛ, що потребували госпіталізації, з'ясовано, що в 112 випадках ((69,1 ± 3,6) %) хворі були госпіталізовані лише одноразово протягом 3-х років. Однак, майже 1/3 епізодів лікування в стаціонарі через загострення ХОЗЛ – (30,9 ± 3,6) % – була зумовлена госпіталізацією одних і тих самих осіб. Таким чином, було виділено дві групи: I (n = 112) – ті, що були госпіталізовані одноразово, та II (n = 19) – ті, що були госпіталізовані внаслідок загострення ХОЗЛ 2 і більше разів протягом 3-х років. Для визначення факторів, що призводять до повторних тяжких загострень ХОЗЛ, проведене порівняння виділених груп за усіма доступними параметрами.

Обидві групи суттєво не відрізнялися за статтю, віком, зростом та загальною вагою. Відсоток хворих з ІМТ < 18,5 кг/м^2 у групі II був майже в 6 разів вище, ніж у

групі I ((15,8± 8,7) % та (2,7 ± 1,5) % відповідно). Групи порівняння статистично значуще відрізнялись за часткою активних курців: 0,6 [0,5-0,7] у групі I; 0,9 [0,7-1,0] – у групі II (p = 0,005). У групі II строк госпіталізації був вірогідно тривалішим. За відсотковим розподілом згідно з кількістю супутніх захворювань групи I та II дещо відрізнялися одна від іншої: у групі I не було супутньої патології в (37,5 ± 4,6) % осіб, 1 захворювання було зареєстроване в (14,3 ± 3,3) %, а ≥ 2 – у (48,2 ± 4,7) %. У групі II такі показники склали (10,5 ± 7,0) %, p = 0,016, (26,3 ± 10,1) %, p = 0,114 та (63,2 ± 11,1) %, p = 0,228 відповідно. Найбільш поширеною серед хворих обох груп була серцево-судинна патологія: (92,0 ± 2,6) % випадків у групі I та (86,2 ± 6,4) % у групі II. Друге місце в групі I посіли захворювання органів травлення ((5,3 ± 2,1) % випадків), у той час як у групі II – ендокринні порушення ((10,3 ± 5,7) % випадків). В медичних картах хворих обох груп були відсутні дані про будь-яку патологію сечостатевої системи, опорно-рухового апарату, онкологічні захворювання та психічні розлади. При аналізі якісного складу супутніх захворювань у групах I та II знайдені достовірні відміни за відсотком хворих зі стабільною ІХС ((34,8 ± 4,5) % та (63,2 ± 11,1) %, p = 0,019) та цукровим діабетом ((2,7 ± 1,5) % та (15,8 ± 8,4) %, p = 0,039).

Найчастішою скаргою під час надходження до стаціонару був кашель. Наступною за частотою була задишка. Частота задишки у групі II була достовірно більшою (p = 0,013). Також у групі II більшою (p = 0,001) була ЧДР та відсоток хворих з участю додаткової мускулатури в диханні (p = 0,009).

Дані спірометричного дослідження були достовірно гіршими в групі II (p = 0,012 для $ОФВ_1$; p = 0,030 для ФЖЄЛ; p = 0,007 для $ОФВ_1$/ФЖЄЛ).

Абсолютна більшість госпіталізацій в обох групах була пов’язана з інфекційним загостренням. Про те свідчила наявність підвищення температури тіла під час надходження до стаціонару приблизно у 9/10 хворих. Оскільки об’єктивні дані, що характеризували б локальний запальний процес, у медичних картах хворих здебільшого були або неповні, або відсутні, основний акцент під час ретроспективного аналізу було зроблено на ознаках СЗР. Середній рівень СРБ був достовірно вищим у групі II (11,5 ± 4,8) мг/дл проти (9,0 ± 3,6) мг/дл у групі I. Медіанні значення рівня ЗБ в сироватці крові в обох групах хоча й перебували в межах норми, але були вищими в групі II (p = 0,017). Різниця за кількістю лейкоцитів між групами не була вірогідною (p = 0,547). У групі II більшою була частка хворих з еозинофільним типом СЗР ((10,5 ± 7,0) %), в той час як в групі I цей показник дорівнював (0,9 ± 0,9) %, p = 0,009.

Встановлений зв'язок між тривалістю госпіталізації та показниками ФЗД ($ОФВ_1$: R = -0,51, p < 0,001; ФЖЄЛ: R = -0,42, p < 0,001; $ОФВ_1$/ФЖЄЛ: R = -0,35, p < 0,001). Тривалість госпіталізації подовжується пропорційно до зниження загальної ваги (R = -0,20, p = 0,028) та ІМТ (R = -0,25, p = 0,005), а також до збільшення кількості госпіталізацій протягом минулих 3-х років (R = 0,39, p < 0,001). Вік, кількість супутніх захворювань, будь-які клінічні симптоми чи зміни у показниках загального та біохімічного аналізу крові не впливають на тривалість госпіталізацій при загостренні ХОЗЛ.

Ретроспективне дослідження дозволило виділити кількісні показники, за якими групи найбільшим чином відрізнялися. Для застосування із прогностичною

метою для кожного з них були встановлені критичні значення: ІМТ < 19,0 кг/м^2; ЧДР > 20; СРБ > 13 мг/л; ЗБ > 80 г/л; $ОФВ_1$ < 45 % ; ФЖЄЛ < 80 % ; $ОФВ_1$/ФЖЄЛ < 45 % від належних. Послідовний аналіз підтвердив інформативність та вірогідну діагностичну значущість кожної з ознак.

Отримані дані дозволили виділити *основні* та *додаткові* критерії ризику повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ. До основних були віднесені показники з ДК ≥ 7, а саме: ІМТ < 19 (ДК = 8); наявність цукрового діабету (ДК = 8); еозинофілія крові (ДК = 11); рівень СРБ > 13 мг/л (ДК = 7); рівень ЗБ > 80 г/л (ДК = 7). До додаткових критеріїв ризику включені показники з 2 ≤ ДК ≤ 6: активне тютюнокуріння (ДК = 2); наявність будь-якої супутньої патологій (ДК = 2), особливо стабільної ІХС (ДК = 3); збільшення ЧДР > 20 за хвилину (ДК = 4); наявність задишки (ДК = 3); участь додаткової мускулатури в акті дихання (ДК = 2); зниження показників ФЗД (ОФВ1/ФЖЄЛ < 45 % (ДК = 4), ОФВ1 < 45 % (ДК = 3), ФЖЄЛ < 80 % від належних (ДК = 2)). Таким чином, з урахуванням обраних умов оцінки, прогноз імовірності повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ вважатиметься достовірним при наявності 2-х основних або 1-го основного та 3-х додаткових критеріїв.

ІІ. Клініко-анамнестичні особливості та системні прояви ХОЗЛ: значення для прогнозу перебігу та оптимізації тактики ведення амбулаторних хворих. У проспективне дослідження були залучені амбулаторні пацієнти з підтвердженим діагнозом «ХОЗЛ», які проходили планове обстеження. Ключовими точками даного розділу були виникнення загострення та госпіталізація у зв'язку із загостренням ХОЗЛ протягом року. До остаточної групи було залучено 112 хворих на ХОЗЛ у фазі ремісії. Чоловіки ((84,8 ± 3,3) %) склали переважну більшість. Середній вік досліджуваних – (60,8 ± 9,5) років, маса – 79,5 [69,0-94,3] кг, стаж захворювання – 9,0 [3,0-17,0] років. Контингент досліджуваних був представлений пацієнтами з усіма ступенями тяжкості бронхіальної обструкції. З метою визначення факторів ризику загострень і госпіталізацій для подальшого аналізу всі хворі були розділені на дві групи. До групи І були віднесені ті, в кого протягом 12 місяців не було жодного загострення захворювання (n = 51). До групи ІІ увійшли хворі з принаймні одним загостренням у минулому році (n = 61). Останні, у свою чергу, були розділені на тих, у кого не було госпіталізацій внаслідок ХОЗЛ – підгрупа ІІ А (n = 24), та тих, у кого протягом року існувала принаймні одна госпіталізація через загострення – підгрупа ІІ В (n = 31).

Для виявлення впливу характеристик хворих на кінцеві точки дослідження кожна з них була послідовно проаналізована та порівняна з відповідною величиною в іншій групі. Обидві групи не відрізнялися суттєво за віком, зростом, загальною масою тіла та статевим складом. Медіанні значення ІМТ також не відрізнялися у групі І та ІІ (26,8 [23,3-30,5] та 26,8 [23,3-31,7] кг/м^2, p = 0,595). Не було встановлено суттєвих відмінностей за антропометричними даними й у підгрупах ІІ А та ІІ В. В групах І та ІІ значення % ЖТ дорівнювали 25,9 [19,6-30,0] % та 31,70 [23,2-36,4] % відповідно, тобто спостерігалася тенденція (p = 0,074) щодо збільшення цього показника в групі ІІ. Навпаки, % МТ був значно знижений у пацієнтів групи ІІ у порівнянні з групою І (29,0 [23,1-33,7] % та 32,5 [31,4-36,2] % відповідно, p = 0,002 (рис. 1).

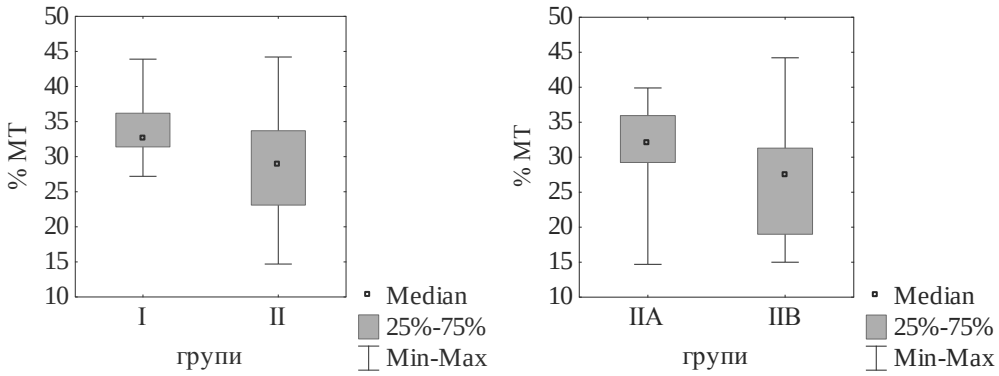

Рис. 1 Вміст МТ у хворих груп I та II; II А та II В

Встановлена статистично значуща (p = 0,044) різниця між % МТ у підгрупі II А (32,2 [29,7-36,6] %) та II В (28,4 [20,0-33,1] %) (див. рис. 1). У групі II, ІМТВЖ становив 19,3 [18,0 – 20,7] кг/м^2 і був достовірно (p < 0,001) меншим у порівнянні з групою I (22,5 [18,91– 26,8 кг/м^2). Не було відмінностей за ІМТВЖ між підгрупою II А (19,2 [17,8-20,5] кг/м^2) та II В (19,3 [18,1-20,7] кг/м^2), p = 0,659.

При опрацюванні даних стосовно скарг, статусу куріння, індексу «пачка-рік», результатів анкетування за mMRC та даних фізикального огляду виявлено, що групи I і II та підгрупи II А та II В суттєво не відрізнялися за жодним з показників, крім ЧДР, яка була більшою в групі II (p = 0,044).

За медіанною кількістю супутніх захворювань не було виявлено достовірних розбіжностей між групами та підгрупами дослідження. У обох групах найбільш розповсюдженими були захворювання системи кровообігу ((41,2 ± 6,9) % хворих групи I і (65,6 ± 6,1) % – групи II, p = 0,010). У групі II було більше (p = 0,033) епізодів ІХС у порівнянні з групою I ((47,7 ± 6,2) % та (26,3 ± 7,1) %). У групі I (33,3 ± 6,6) % осіб, а у групі II – (57,4 ± 6,3) % мали клінічні ознаки серцевої недостатності (p = 0,011). За часткою решти нозологічних форм у структурі захворювань серцево-судинної системи серед груп I та II суттєвих відмін встановлено не було. Наступною за частотою серед амбулаторних хворих на ХОЗЛ була патологія органів травлення ((41,2 ± 6,9) % хворих групи I та (37,7 ± 6,2) % хворих групи II, p = 0,708). Структура патології органів травлення не відрізнялася у групах порівняння. Найбільш розповсюдженим був хронічний гастрит. Патологія сечостатевої системи виявлена в (19,6 ± 5,6) % обстежених групи I та в (13,3 ± 4,3) % – групи II (p = 0,351). Ураження інших органів та систем були значно рідшими. Відмінності за цими показниками не були статистично значущими. Аналогічні дані отримані при порівнянні підгруп II А та II В. При активному виявленні психологічних порушень відсоток осіб, які мали ознаки Д, був у двічі більшим серед групи II ((34,4 ± 6,1) %) у порівнянні з групою I ((17,7 ± 5,3) %), p = 0,046. Схожі результати отримані й для показників СТ: у групі I – (13,7 ± 4,8) % хворих; у групі II – (29,5 ± 5,8) %, p = 0,046. Але найбільш поширеною виявилася ОТ ((23,5 ± 5,9) %) пацієнтів групи I та (52,5 ± 6,4) % – в групі II, p < 0,001). При порівнянні результатів тестування за шкалою Beck, відмінності між групами не були статистично значущими – 6,0 [5,0-8,0] балів у групі I та 6,0 [5,0-12,0] – у групі II, p = 0,345. Аналогічні результати були отримані при аналізі результатів за шкалою

Zung. Навпаки, рівень СТ був вищим у групі II (26,0 [24,0-31,0]) порівняно з групою I (25,0 [23,0-27,0]), p = 0,001. Рівень ОТ в групах I та II теж відрізнявся і склав 27,0 [25,0-33,0] та 32 [26,0-40,0] балів, p = 0,003 (рис. 2).

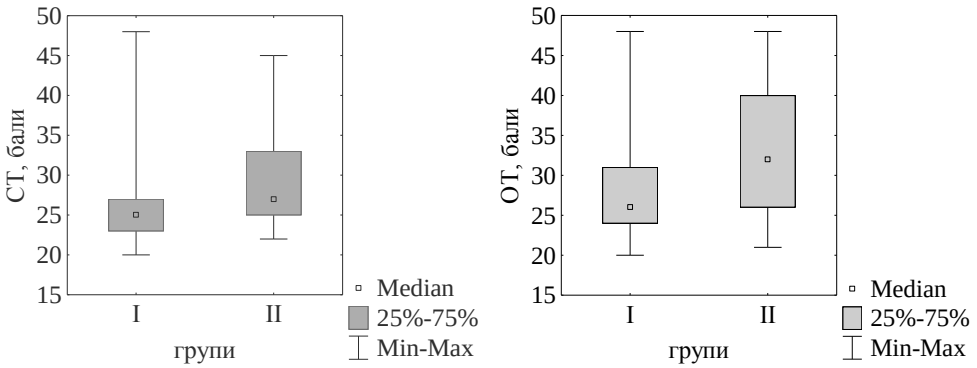

Рис. 2 Рівень СТ та ОТ в групах I і II

У підгрупах II А та II В встановлено, що відсоток хворих із ознаками Д становив (29,2 ± 9,3) % та (37,8 ± 8,0) % (p = 0,486); СТ зустрічалася у (25,0 ± 8,8) % хворих у підгрупі II А та у (32,4 ± 7,7) % у підгрупі II В (p = 0,534); ОТ була виявлена у (50,0 ± 10,2) % осіб підгрупи II А та у (54,1 ± 8,2) % – у підгрупі II В (p = 0,694).

Всі показники ФЗД у хворих групи II були меншими у порівнянні з групою I. Проте лише для $ОФВ_1$, (48,3 [33,2-65,0] проти 63,5 [42,8-73,0] % належних); $ОФВ_6$ (53,5 [44, 5-63,2] проти 60,2 [54,0-68,6] % належних); та $ФШВ_{50}$ (16,3 [10,3-26,5] проти 22,6 [12,6-37,4] % належних) такі відмінності були достовірними. У той же час, жодний з показників ФЗД не відрізнявся значуще у підгрупах II А та II В.

У групі II було у 1,5 рази менше досліджуваних з нормальною SpO_2, ніж у групі I (p = 0,001). Значення SpO_2 у групі II були достовірно (p = 0,042) нижчими (94,0 [90,0-97,0] %) у порівнянні з показниками у групі I (97,0 [94,5-98,0] %). При порівнянні значень SpO_2 у підгрупах II А (93,5 [90,0-97,0] %) та II В (95,5 [90,0-97,0] %) не було встановлено значущих відмінностей.

Рівень СРБ у венозній крові серед хворих групи II був більшими (p = 0,005) у порівнянні з групою I (5,5 [3,0-10,9] та 4,3 [2,9-6,3] мг/л). Також встановлено, що пацієнти підгрупи II В мали вищий рівень СРБ у порівнянні з підгрупою II А (p = 0,031). Навпаки, ані кількісний, ані якісний склад лейкоцитів крові суттєво не відрізнявся у групах та у підгрупах порівняння.

При прогнозуванні ризику виникнення загострення для антропометричних показників критичними в'явились значення ІМТ < 18 кг/м^2; ІМТВЖ < 16 кг/м^2; % МТ < 30 %. Серед вагомих клініко-анамнестичних діагностичних ознак були кількісні показники, для яких також були встановлені критичні значення (ЧДР ≥ 19; рівень ОТ та/або СТ > 27 балів), та якісні характеристики, в яких оцінювалася їх наявність або відсутність. Для потенційно значущих характеристик функціонального стану дихальної системи критичними в'явились $ОФВ_1$ < 60 %; $ОФВ_6$ < 60 %; SpO_2 < 94 %. Для плазмового СРБ критичним був рівень > 5 мг/л.

У якості можливих предикторів госпіталізацій при загостренні ХОЗЛ попередній етап дослідження дозволив запропонувати зниження ІМТ < 25 кг/м^2 та % МТ < 26 %.

Інформативність та значущість для прогнозування виникнення загострення у стабільних хворих на ХОЗЛ була підтверджена для 10 показників. Три ознаки мали ДК ≥ 7: це ІМТ < 18 кг/м^2; ІМТВЖ < 16 кг/м^2; % МТ < 30 %. Для решти показників, таких як SpO_2 < 94 %; наявність стабільної ІХС у анамнезі; рівень ОТ або СТ > 27 балів; $ОФВ_1$ та/або $ОФВ_6$ < 60 % від належних; рівень плазмового СРБ > 5 мг/л, ДК знаходився у проміжку від 2 до 6. Для прогнозування виникнення потреби у госпіталізації в разі загострення ХОЗЛ було виділено два потенційно значущих показника – ІМТ та % МТ. Інформативність та статистично достовірна значущість була доведена для кожного з них. У амбулаторних хворих на ХОЗЛ з ІМТ < 25 кг/м^2 та одночасним зменшенням % МТ < 26 % (ДК = 7 для обох показників) існує достовірна імовірність потреби у госпіталізації в разі загострення захворювання.

ІІІ. Удосконалення діагностики та оптимізація тактики ведення хворих на ХОЗЛ на підставі визначення маркерів локального ураження бронхолегеневої системи. У 45 амбулаторних хворих на ХОЗЛ у стабільній фазі (основна група) та 20 здорових чоловіків та жінок (контрольна група), проводилось вимірювання сироваткового рівню ААТ. Для уникнення впливу на цей показник сторонніх факторів у контингент дослідження увійшли лише пацієнти без супутньої патології. Хворі на ХОЗЛ та здорові особи не відрізнялись за основними антропометричними характеристиками та статусом куріння. У цілому група на ХОЗЛ була репрезентативною: до неї входили особи із різними ступенями бронхіальної обструкції (I-IV) та ризиком виникнення загострення (A, B, C, D). Значення ААТ знаходилися у межах норми як в основній, так і у контрольній групі. Але концентрація ААТ була достовірно (p < 0,001) меншою у хворих на ХОЗЛ (189,5 [147,6-209,2] мг/дл) у порівнянні зі здоровими особами (275,0 [215,2-310,0] мг/дл). У пацієнтів з ХОЗЛ у (31,1 ± 6,9) % хворих рівень ААТ був нижчим, ніж 160 мг/дл. Серед здорових осіб не було встановлено значущого зв'язку між рівнем сироваткового ААТ та жодною з антропометричних ознак, стажем куріння, показниками ФЗД, віком початку ХОЗЛ та стажем захворювання. Проте кількість загострень у минулому році, достовірно помірно негативно корелювала (R = -0,54, p < 0,001) з рівнем ААТ у сироватці крові (рис. 3).

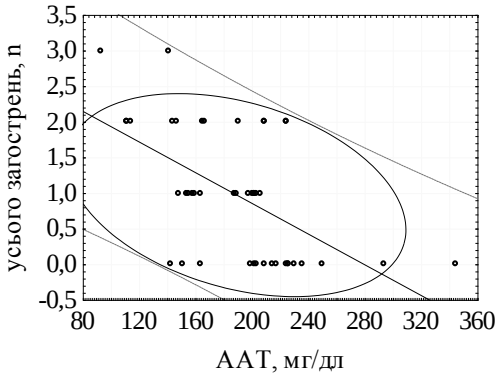

Рис. 3 Зв'язок рівня ААТ крові та кількості загострень у амбулаторних хворих на ХОЗЛ

Втім, такий зв'язок не був значущим для загострень, що потребували госпіталізацій (R = -0,08, p = 0,626).

У стабільних пацієнтів спостерігалося статистично значуще зниження сироваткового рівня ААТ по мірі прогресування бронхіальної обструкції (R = -0,42, p = 0,004). Проте значення ААТ не залежали від групи ризику розвитку загострення (R = -0,18, p = 0,248). При визначенні ролі ААТ у ризику виникнення загострень, для даного показника встановлене критичне значення < 160 мг/дл (ДК = 5).

Маркером локального запалення у дихальних шляхах є FeNO. Цей показник вимірювався у 68 амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ у ремісії та 23 амбулаторних хворих на ХОЗЛ у фазу загострення (групи I та II). Для оцінки можливого впливу ХОЗЛ на рівень FeNO було сформовано контрольну групу – 21 здоровий доброволець (група III). Для встановлення специфічності показника FeNO як маркера ураження суто респіраторної системи у дослідження як група порівняння увійшло 24 амбулаторних пацієнти з стабільною ІХС та/або гіпертонічною хворобою без ознак ХОЗЛ (група IV). Усі групи дослідження не відрізнялись суттєво за віком, статтю, зростом, масою та ІМТ, а також статусом та стажем куріння. Групи відрізнялися за показниками ФЗД. Найвищі показники FeNO були зареєстровані у групі II (24,0 [17,0-40,0] ppb). Вони достовірно відрізнялися від усіх інших груп порівняння (pI-II < 0,001; pII-III < 0,001; pII-IV = 0,014). Навпаки, FeNO у групі I (12,0 [8,0-18,0] ppb) достовірно не відрізнявся ані від здорових осіб (10,0 [6,0-13,0] ppb, p = 0,231), ані від хворих на ІХС/гіпертонічну хворобу (12,0 [6,0-13,0] ppb, p = 0,999). У жодній із груп хворих на ХОЗЛ не було встановлено достовірного зв'язку між FeNO та кількістю загострень протягом року (R = -0,05, p = 0,746 для групи I; R = 0,05, p = 0,823 для групи II). Це підтвердило припущення про неінформативність використання FeNO для прогнозування кількості загострень захворювання у загальній популяції хворих на ХОЗЛ. Подібні дані були отримані й при пошуку взаємозв'язку між значеннями FeNO і кількістю госпіталізацій внаслідок загострення ХОЗЛ (R = -0,02, p = 0,927 для групи I; R = 0,03, p = 0,911 для групи II). Але при окремому обчислюванні взаємозв'язку між рівнем FeNO та кількістю загострень у курців групи I виявлено, що кількість загострень у цієї категорії хворих достовірно (p = 0,006) помірно позитивно корелює (R = 0,54) з рівнем FeNO. Кількість еозинофілів у системному кровообігу у хворих, які знаходилися у ремісії, достовірно (p < 0,001) позитивно помірно (R = 0,62) корелювала з рівнем FeNO. Аналогічні результати одержані у групі II (R = 0,59, p = 0,003), що зробило імовірним припущення про використання вимірювання FeNO для виявлення перехресного синдрому «астма-ХОЗЛ».

На наступному етапі встановлювалася специфічність СБД як маркеру локального ураження респіраторної системи при ХОЗЛ, ідентифікувалися фактори, що впливають на його рівень у периферійному кровотоці та оцінювалась можливість застосування вимірювання плазмового СБД як предиктору загострення ХОЗЛ. У проспективне дослідження було залучено 44 стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ (I). До груп порівняння увійшло 10 осіб із стабільною ІХС без ознак ХОЗЛ (II) та 26 практично здорових волонтерів (III). Всі групи досліджуваних не відрізнялися за статевим складом, зростом, вагою та ІМТ, статусом куріння. Найвищій СБД був у групі хворих на ХОЗЛ. Він становив 613,2 [395,8-1164,8] нг/мл

та відрізнявся (p = 0,001) від здорових (395,1 [232,0-546,8] нг/мл), а також був значно більшим, ніж у осіб з ІХС (208,6 [176,3-236,8] нг/мл, p < 0,001) (рис. 4).

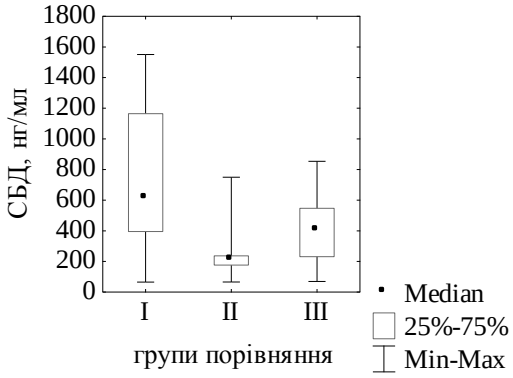

Рис. 4 Концентрація СБД у крові в хворих у групах порівняння

Не було встановлено впливу жодного з антропометричних, клінічних та функціональних показників на рівень СБД. Проте серед хворих на ХОЗЛ із різним відношенням до куріння були виявлені суттєві відмінності за рівнем СБД. Достовірно (p = 0,033) найменшій СБД встановлений у осіб, що ніколи не курили – 318,6 [287,6-389,9] нг/мл. При порівнянні значень СБД у цій підгрупі з екс-курцями та курцями були знайдені достовірні (p = 0,018 для обох груп) відмінності. Рівні плазмового СБД у екс-курців (683,7 [476,7-1021,7] нг/мл) та курців (889,4 [407,1-1218,1] нг/мл), що хворіли на ХОЗЛ, між собою значуще не відрізнялися (p = 0,490). За результатами аналізу рівня СБД у хворих із різним анамнезом загострень встановлено, що серед осіб без погіршення стану протягом минулого року СБД становив 467,1 [332,2-541,9] нг/мл і був меншім (p = 0,007) у порівнянні з хворими із загостреннями у попередні 12 місяців, в яких СБД дорівнював 919,7 [443,6-1216,6] нг/мл (рис. 5).

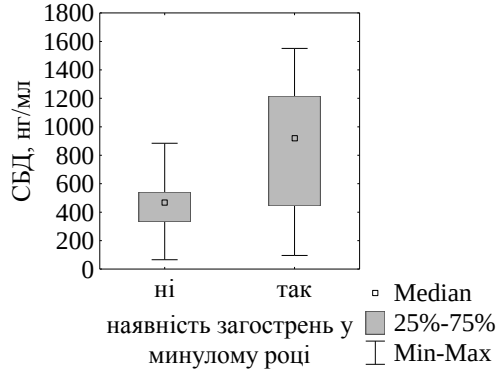

Рис. 5 Концентрація плазмового СБД у хворих на ХОЗЛ з різним анамнезом загострень

Встановлений достовірний (p < 0,001) помірний (R = 0,504) зв’язок між рівнем плазмового СБД та кількістю госпіталізацій через загострення протягом минулого року. Критичною для СБД була концентрація > 700 мг/мл (ДК = 9). Для визначення

ризику госпіталізацій при загостренні ХОЗЛ критичним було значення СБД > 800 мг/мл (ДК = 5).

IV. Перевірка ефективності використання моделі прогнозування перебігу ХОЗЛ. На попередніх етапах були визначені клінічно значущі параметри, що при поєднанні між собою можуть чинити інтегрований вплив на частоту загострень і госпіталізацій в стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ. Доведена висока прогностична цінність зниження ІМТ < 18 кг/м^2 та ІМТВЖ < 16 кг/м^2; підвищення плазмової концентрації СБД > 700 мг/мл як специфічний маркер ураження органів дихання у хворих на ХОЗЛ у фазі ремісії. Оскільки всі перелічені характеристики мали ДК ≥ 9, такі ознаки були запропоновані як ***основні*** критерії збільшення ймовірності загострення захворювання. До ***додаткових*** критеріїв підвищення шансів загострення ХОЗЛ з $4 \leq$ ДК ≤ 8 були включені % МТ < 30 %; наявність стабільної ІХС в анамнезі; рівень ОТ або СТ > 27 балів; SpO_2 < 94 % та вміст ААТ у сироватці < 160 мг/дл як показник локального ураження бронхолегеневого апарату. Ознаки функціональних порушень у респіраторній системі, а саме падіння $ОФВ_1$ та/або $ОФВ_6$ нижче рівня у 60 % належних, а також концентрація плазмового СРБ > 5 мг/л як маркеру високого ступеня СЗР слід розглядати лише як ***допоміжні*** параметри, оскільки вони хоч і є інформативними, але мають невисоке значення ДК (2 або 3).

Відповідно до отриманих даних була розроблена комплексна інтегративна модель прогнозування перебігу захворювання з урахуванням локальних порушень у органах дихання, системних проявів та наявності коморбідної патології (рис. 6).

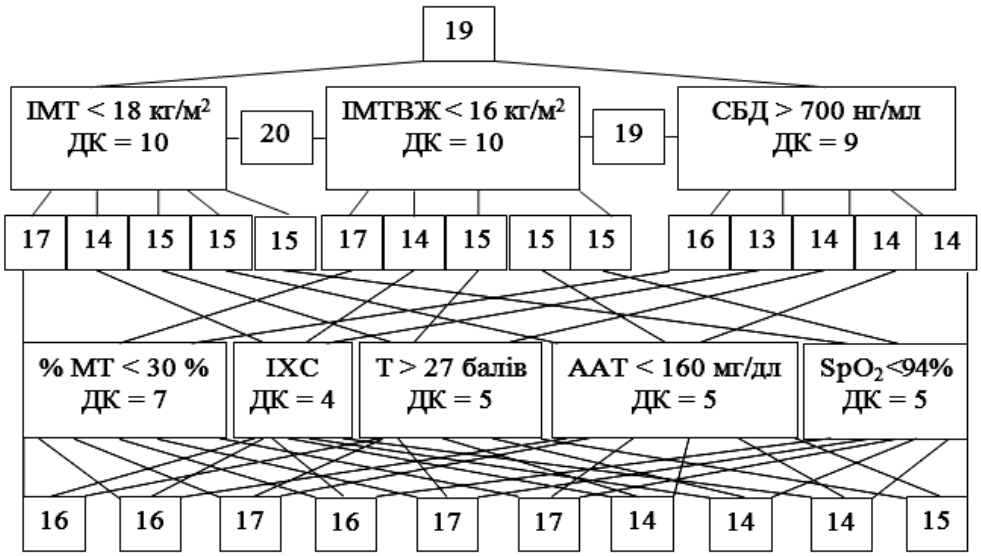

Рис. 6 Комплексна інтегративна модель прогнозування перебігу ХОЗЛ: Т – ОТ або СТ.

Обґрунтовано припущення, що, незалежно від віку, статі, маси тіла, стажу захворювання та статусу куріння, за наявності обраних двох основних, або одного основного та одного додаткового, або трьох додаткових критеріїв, у стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ прогноз імовірності розвитку загострення варто

вважати достовірним, оскільки інтегральний ДК при цьому буде завжди більшим або дорівнюватиме 13.

Для визначення цінності побудованої прогностичної моделі проводилась оцінка її чутливості, специфічності та точності, а також порівняння з існуючою класифікацією визначення ризику загострення ХОЗЛ (GOLD, 2011 р.). Для цього до проспективного спостереження тривалістю в рік було відібрано 38 амбулаторних хворих з верифікованим діагнозом ХОЗЛ.

Протягом наступного року у всіх досліджуваних реєструвалися випадки загострень, при тому окремо визначалися госпіталізації через загострення. Усі хворі негайно повідомляли про погіршення стану, пов'язане з ХОЗЛ. Також раз на місяць з пацієнтами відбувався телефонний контакт. При підрахунку кількості загострень та госпіталізацій додатково були враховані дані з амбулаторних карток пацієнтів про звернення за медичною допомогою через загострення ХОЗЛ. При оцінці чутливості, специфічності та точності існуючої класифікації ХОЗЛ для прогнозування ризику виникнення загострення встановлено, що серед 19 випадків загострення, що відбулися протягом року, 14 виявилися очікуваними згідно з GOLD (2011 р.). Таким чином, чутливість визначення ймовірності погіршення стану за цією схемою становила 73,7 %. У той же час, показник специфічності був значно меншім і склав лише 42,1 %. Невисокими були прогностична цінність позитивного (56,0 %) та негативного (61,5 %) результату. Точність прогнозування становила 57,9 %.

Чутливість запропонованої у роботі моделі дорівнювала 89,5 %. Її специфічність була у 1,5 рази вищою у порівнянні з традиційною і становила 68,4 %. Прогностична цінність позитивного (73,9 %) і негативного (86,7 %) результату також виглядала більш значущою, ніж при прогнозуванні за класифікацією GOLD (2011 р.). Точність побудованої прогностичної моделі також була вищою приблизно на 20 % і дорівнювала 79,0 %.

У сучасних стандартах надання медичної допомоги хворим на ХОЗЛ не існує алгоритму прогнозування потреби в госпіталізації при загостренні. Чутливість запропонованої прогностичної моделі дорівнювала 57,1 %, проте її специфічність складала аж 96,7 %. Прогностична цінність як позитивного так і негативного результату була значущою (80,0 % та 90,9 %), а загальна точність набула 89,5 %. Таким чином, отримані результати в цілому продемонстрували цінність обох запропонованих у роботі моделей для прогнозування перебігу ХОЗЛ в амбулаторних хворих.

V. Оптимізація лікування хворих на ХОЗЛ з урахуванням особливостей функціональних та лабораторних характеристик пацієнтів.

Корекція порушень функціонального стану ДМ є дуже важливою для поліпшення якості життя пацієнтів з ХОЗЛ та запобігання прогресування ДН. Тому пошук препаратів, що покращують не лише спірографічні показники, а й зменшують ознаки втоми ДМ у хворих на ХОЗЛ є вкрай актуальним. На наступному етапі була проведена оцінка ефективності комбінації ІГКС/БАТД при лікуванні хворих на ХОЗЛ з ознаками значної втоми ДМ. Критеріями включення до дослідження були стабільний перебіг ХОЗЛ та наявність ознак розладів ДМ (PI max $\leq$ 6,0 кПа). Усім досліджуваним відмінялася будь-яка терапія ХОЗЛ та

призначалася комбінація будесоніду/формотеролу фумарату дигідрату 160/4,5 мкг у сухопорошковому інгаляторі по 2 вдихи двічі на добу. Як препарат «невідкладної допомоги» використовували сальбутамола сульфат у дозованому аерозольному інгаляторі (100 мкг «за потреби»). У всіх хворих визначалися стать, вік, зріст, вага, ІМТ, стаж захворювання, статус та стаж куріння, збирався анамнез загострень. У перший день та через 12 місяців після початку терапії оцінювалися задишка за шкалою mMRC; $ОФВ_1$, ФЖЄЛ, $ОФВ_6$, $ОФВ_1$/ФЖЄЛ, ПШВ, $ФШВ_{25}$, $ФШВ_{50}$ та $ФШВ_{75}$; вивчалася сила ДМ за показниками Pimax і PEmax. Вимірювалася SpO_2, оцінювався рівень СРБ в сироватці венозної крові, проводився тест з 6-хвилинною ходьбою (6MWT). Аналізувалася кількість загострень ХОЗЛ протягом 12 місяців спостереження. До дослідження включено 24 пацієнти з ХОЗЛ (19 чоловіків), віком 62,5 [58,5-66,5] роки, зі стажем захворювання 8,0 [3,0-14,0] років. Група була репрезентативною за статусом та стажем куріння. Переважна більшість хворих мала $ОФВ_1$ < 60 % належних.

Після 12 місяців регулярного прийому комбінації ІГКС/БАТД в групі досліджуваних більшість показників ФЗД мала тенденцію до покращання. Проте для більшості характеристик зміни не були статистично значущими. В той же час, інтенсивність задишки за шкалою mMRC зменшилася достовірно (p = 0,046). Покращення SpO_2 також було значущим (p = 0,002). Через рік після початку регулярного прийому комбінації ІГКС/БАТД показники відстань, що пройдена при тесті з 6-хвилинною ходьбою (6MWD) збільшилися з 465,0 [365,0-500,0] до 480,0 [452,5-525,0] м (p = 0,012). Показники сили ДМ також достовірно покращилися (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка показників втомлюваності ДМ в хворих на ХОЗЛ після призначення ІГКС/БАТД

Показники	Місяць 0	Місяць 12	p
PI max Me [25 %-75 %], % належних	39,6 [21,0-50,1]	50,6 [32,3-59,6]	0,001
PE max Me [25 %-75 %], % належних	34,6 [23,7-57,9]	50,4 [40,5-65,6]	< 0,001

Таким чином, фіксована комбінація будесоніду/формотеролу фумарату дигідрату у сухопорошковому інгаляторі виявилася ефективною в лікуванні хворих на ХОЗЛ зі значними порушеннями функції ДМ.

Оскільки на сучасному етапі розвитку медицини все частіше встає питання про біомаркер-специфічну терапію ХОЗЛ, враховуючи результати попередніх етапів дослідження, була проведена оцінка ефективності комбінації ІГКС/БАТД при лікуванні хворих на ХОЗЛ з різним рівнем СБД у плазмі. Критеріями включення був стабільний перебіг ХОЗЛ; критеріями виключення – наявність інших захворювань органів дихання, гострої респіраторної інфекції, загострення ХОЗЛ або будь-якого стану, що потребував невідкладної допомоги за 4 тижні до включення; анамнез прийому ІГКС або вживання системних кортикостероїдів протягом останніх 3-х місяців. У дослідження було залучено 18 ІГКС-наївних хворих на ХОЗЛ. Їм відмінялася будь-яка терапія ХОЗЛ та призначалася комбінація

сальметеролу/флютиказону пропіонату по 1 вдиху двічі на добу. Як препарат «невідкладної допомоги» використовувався сальбутамолу сульфат у дозованому аерозольному інгаляторі (100 мкг «за потреби»). Реєструвалися стать, вік, зріст, вага, ІМТ, стаж захворювання, статус та стаж куріння, анамнез загострень. У перший день та через 1 рік після початку лікування оцінювалася задишка за шкалою mMRC, $ОФВ_1$, ФЖЄЛ, $ОФВ_6$, $ОФВ_1$/ФЖЄЛ, ПШВ, $ФШВ_{25}$, $ФШВ_{50}$ та $ФШВ_{75}$, вимірювалась SpO_2, проводився 6MWT. На підставі персональних звернень пацієнтів та за даними аналізу медичної документації підраховувалася кількість загострень ХОЗЛ протягом 12 місяців спостереження. Вимірювався рівень СБД у плазмі венозної крові. Відповідно до отриманих результатів пацієнти були розділені на дві групи: I – 9 осіб з СБД ≤ 700 мг/мл, II – 9 хворих з СБД > 700 мг/мл. Обидві групи не відрізнялись за статевим складом, антропометричними показниками, статусом та стажем куріння та стажем захворювання, рівнем задишки, показниками ФЗД, SpO_2 та 6MWD. Проте, у групі II більшою була кількість загострень протягом минулого року (2,0 [1,0-2,0] проти 0,0 [0,0-1,0], p = 0,022). Через 12 місяців від початку дослідження в обох групах ФЗД покращилася за кожним з показників, проте такі зміни не були достовірними. Показники задишки також змінилися незначуще (p = 0,450 для групи I та p = 0,683 для групи II). У групі I через 12 місяців SpO_2 склала 97,0 [96,0-99,0] % і не набула значущих змін (p = 0,617). У групі II SpO_2 через рік дорівнювала 96,0 [95,0-98,0] та була вище (p = 0,041), ніж у момент включення в дослідження. Вражаючою була й різниця між групами порівняння в динаміці показника 6MWD. Після 12 місяців він збільшився до 430,0 [350,0-485,0] м у групі I (p = 0,505) та до 450,0 [420,0-505,0] м у групі II (p = 0,046). В групі I концентрація СБД залишилися практично на тому ж самому рівні (345,7 [276,7-457,3] нг/мл до і 440,5 [187,9-526,9] нг/мл після лікування, p = 1,000). У той же час у групі II рівень СБД зменшився майже вдвічі (з 1363,6 [1161,4-132,0] нг/мл до 718,9 [582,4-1012,9] нг/мл), p = 0,046. Під впливом обраного лікування кількість загострень у групі I залишилася незмінною порівняно з роком, що передував включенню в дослідження (0,0 [0,0-1,0] випадків на рік p = 0,617). Навпаки, у групі II цей показник зменшився вдвічі (до 1,0 [0,0-1,0] випадку на рік), і такі зміни були достовірними (p = 0,041). Отримані дані наочно свідчать про доцільність призначення комбінації сальметеролу/флютиказону пропіонату стабільним хворим на ХОЗЛ з високою концентрацією плазмового СБД для зменшення ймовірності загострень та покращення прогнозу перебігу захворювання.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі розв’язана важлива проблема сучасної пульмонології – розроблена лікувально-діагностична тактика ведення хворих на ХОЗЛ шляхом побудови моделей прогнозування ризику виникнення загострень і госпіталізацій, а також оптимізації терапії з урахуванням локального ураження і системних проявів захворювання за допомогою анкетування, клініко-анамнестичних, антропометричних, інструментальних, лабораторних та математичних методів дослідження.

1. У пацієнтів з тяжким загостренням ХОЗЛ, що потребує лікування у стаціонарі, інформативними прогностично значущими факторами ризику повторної

госпіталізації є зниження індексу маси тіла < 19 кг/м^2, наявність цукрового діабету, еозинофілії у периферійній крові, рівень сироваткового С-реактивного білка > 13 мг/л, загального білка в сироватці крові > 80 г/л (діагностичні коефіцієнти ≥ 7 – основні критерії); активне куріння, існування будь-якої супутньої патології, частота дихальних рухів > 20 за хвилину, наявність задишки, участь додаткової мускулатури в акті дихання, зниження $ОФВ_1$ < 45 % належних, ФЖЄЛ < 80 % належних, $ОФВ_1$/ФЖЄЛ < 45 % належних (діагностичні коефіцієнти від 2 до 6 – додаткові критерії). За наявності двох основних або одного основного та трьох додаткових критеріїв ризик повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ є достовірним.

2. Строки перебування в лікарні внаслідок тяжкого загострення ХОЗЛ залежать від показників функції зовнішнього дихання, нутритивного статусу та анамнезу попередніх загострень: тривалість госпіталізації подовжується пропорційно до зниження $ОФВ_1$ (R = -0,51, p < 0,001), ФЖЄЛ (R = -0,42, p < 0,001), $ОФВ_1$/ФЖЄЛ (R = -0,35, p < 0,001), загальної ваги (R = -0,20, p = 0,028) та індексу маси тіла (R = -0,25, p = 0,005), а також до збільшення кількості госпіталізацій з такого ж приводу протягом минулих трьох років (R = 0,39, p < 0,001). Вік, кількість супутніх захворювань, присутність будь-яких специфічних клінічних симптомів чи змін у показниках загального та біохімічного аналізу крові не впливають на тривалість госпіталізацій при загостренні ХОЗЛ.

3. Інформативними при оцінці ризику виникнення загострення у стабільних хворих на ХОЗЛ є зміни в антропометричних характеристиках (індекс маси тіла < 18 кг/м^2, індекс маси тканини, що є вільною від жиру < 16 кг/м^2, відсоток маси м'язової тканини < 30 % (діагностичний коефіцієнт показників ≥ 7)); SpO_2 < 94 %; наявність супутньої стабільної ІХС; рівень особистої або ситуативної тривожності > 27 балів; $ОФВ_1$ та/або $ОФВ_6$ < 60 % належних; рівень плазмового С-реактивного білка > 5 мг/л (діагностичний коефіцієнт у проміжку від 2 до 6). Одночасна наявність індексу маси тіла < 25 кг/м^2 та відсотку маси м'язової тканини < 26 % у амбулаторних хворих на ХОЗЛ є прогностично інформативною ознакою під час встановлення ймовірності потреби у госпіталізації при загострені захворювання (діагностичний коефіцієнт кожного з показників 7).

4. У стабільних хворих на ХОЗЛ сироваткова концентрація α-1-антитрипсину, хоча й знаходиться у 2/3 випадків у межах норми, але є достовірно меншою (189,5 [147,6-209,2] мг/дл) порівняно зі здоровими особами (275,0 [215,2-310,0] мг/дл). Цей показник є незалежним маркером ураження легень, на який не впливають антропометричні характеристики, а також тривалість захворювання та вік його початку. У хворих на ХОЗЛ рівень сироваткового α-1-антитрипсину помірно знижується при збільшенні стажу куріння (R = -0,44, p = 0,003) та при зростанні ступеня виразності бронхіальної обструкції (R = -0,42, p = 0,004). Зниження сироваткової концентрації α-1-антитрипсину < 160 мг/дл в амбулаторних стабільних хворих на ХОЗЛ доцільно використовувати як додатковий (діагностичний коефіцієнт 5) критерій при обчисленні ризику розвитку загострення захворювання.

5. У стабільних хворих на ХОЗЛ FeNO не відрізняється від здорових осіб або пацієнтів з патологією серцево-судинної системи та не залежить від

антропометричних ознак, ступеня бронхообструкції, віку початку й стажу захворювання, а також наявності серцево-судинної патології. У той же час курці з ХОЗЛ демонструють більш високі значення показника, ніж курці без ознак бронхообструкції ($p = 0,025$). Існує достовірний позитивний зв'язок між еозинофільним запаленням та рівнем FeNO у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу ($R = 0,62$) та під час загострення ($R = 0,59$). При загостренні ХОЗЛ FeNO достовірно перевищує показники стабільних хворих і здорових індивідів ($p < 0,001$), тому може використовуватися для підвищення якості моніторингу перебігу захворювання. Вимірювання FeNO в загальній популяції стабільних хворих на ХОЗЛ не є інформативним у прогнозуванні ризику майбутніх загострень, але в курців підвищення рівня FeNO > 10 ppb може розглядатися як додатковий фактор ризику виникнення загострення (діагностичний коефіцієнт 4).

6. Вміст сурфактантного білка Д у плазмі крові при ХОЗЛ дорівнює 613,2 [395,8-1164,8] нг/мл та є достовірно вищим у порівнянні зі здоровими особами (395,1 [232,0-546,8] нг/мл) або хворими з ІХС (208,6 [176,3-236,8] нг/мл). Рівень сурфактантного білка Д при ХОЗЛ не залежить від жодного з антропометричних показників, наявності будь-якої супутньої патології, ступеня бронхообструкції та гіпоксичної дихальної недостатності, а також від виразності та типу системного запалення, тобто є суто легеневоспецифічним. Куріння, навіть після припинення вживання тютюну, призводить до стійкого підвищення концентрації сурфактантного білка Д у плазмі крові незалежно від стажу цієї шкідливої звички. Підвищення сурфактантного білка Д > 700 нг/мл у плазмі крові є прогностично значущим маркером ризику загострення в стабільних хворих на ХОЗЛ (діагностичний коефіцієнт 9). Підвищення концентрації сурфактантного білка Д > 800 нг/мл у плазмі крові хворих на ХОЗЛ у фазу ремісії у 12,5 разів збільшує імовірність потрапляння до стаціонару внаслідок загострення захворювання (діагностичний коефіцієнт 5).

7. Для прогнозування перебігу ХОЗЛ як основні критерії варто використовувати показники, чий діагностичний коефіцієнт ≥ 9; як додаткові – показники з діагностичним коефіцієнтом від 4 до 8. Відповідно до побудованої моделі прогнозування перебігу ХОЗЛ, у стабільних амбулаторних хворих за наявності двох основних, або одного основного та одного додаткового, або трьох додаткових критеріїв, прогноз ризику розвитку загострення є достовірним. Чутливість запропонованої моделі перевищує більше, ніж на 15 %, а специфічність – у півтора рази відповідні характеристики визначення ризику загострення за класифікацією GOLD, 2011 р.. Точність побудованої прогностичної моделі дорівнює 79,0 % і також є вищою за існуючий спосіб прогнозування перебігу ХОЗЛ майже на 20 %. Запропонована в роботі модель визначення ризику госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ із застосуванням обраних діагностичних ознак продемонструвала чутливість у 57,1 %. Проте її специфічність складала 96,8 %. Інтегративна загальна точність побудованої моделі становить 89,5 %.

8. Призначення хворим на ХОЗЛ з суттєвими розладами дихальних м'язів фіксованої комбінації будесоніду/формотеролу фумарату в єдиному сухопорошковому інгаляторі через 12 місяців призводить до покращення $ФШВ_{25}$ ($p = 0,002$), підвищення толерантності до фізичного навантаження ($p = 0,012$),

зменшення задишки (p = 0,046), виразності ознак втоми інспіраторних (p = 0,001) та експіраторних м'язів (p < 0,001), гіпоксії (p = 0,002), рівня С-реактивного білка (p = 0,034) та кількості загострень (p = 0,027) протягом року.

9. У стероїд-наївних хворих з рівнем плазмового сурфактантного білка Д > 700 нг/мл, незалежно від ступеня обмеження повітряного потоку та існування ризику виникнення загострень, призначення сальметеролу/флютиказону пропіонату в єдиному сухопорошковому інгаляторі призводить до значного зменшення виразності гіпоксії (p = 0,041), суттєвого підвищення толерантності до фізичних навантажень (p = 0,046) та зменшення кількості загострень захворювання (p = 0,034).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієнтів з тяжким загостренням ХОЗЛ, що потребують лікування в умовах стаціонару, необхідно оцінити наявність під час загострення основних (зниження індексу маси тіла < 19 кг/м^2, наявність цукрового діабету, еозинофілії у периферійній крові, рівень сироваткового С-реактивного білка > 13 мг/л, загального білка в сироватці крові > 80 г/л) та додаткових (активне куріння, існування будь-якої супутньої патології, частота дихальних рухів > 20 за хвилину, наявність задишки, участь додаткової мускулатури в акті дихання, зниження $ОФВ_1$ < 45 % належних, ФЖЄЛ < 80 % належних, $ОФВ_1$/ФЖЄЛ < 45 % належних) критеріїв ризику повторної госпіталізації. При наявності двох основних або одного основного та трьох додаткових критеріїв імовірність повторної госпіталізації унаслідок загострення ХОЗЛ є прогностично достовірною.

2. При первинному обстеженні стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ, додатково до спірометрії вважається доцільним обов'язкове визначення індексу маси тіла, наявності супутньої ІХС та тривожності, а також вимірювання SpO_2 %. Такі обстеження є простими, не потребують багато часу, спеціальної кваліфікації та високовартісного обладнання і можуть бути виконані навіть лікарем первинної ланки надання медичної допомоги. За умов відсутності інформативних змін у зазначених вище показниках, додатково варто оцінити відсоток маси м'язової тканини та індекс маси тканини, що є вільною від жиру, а також призначити вимірювання сурфактантного білка Д та α-1-антитрипсину у венозній крові. Використання такого діагностичного алгоритму дозволить більш точно прогнозувати перебіг ХОЗЛ та оптимізувати тактику ведення таких хворих.

3. Оскільки у хворих на ХОЗЛ рівень сироваткового α-1-антитрипсину достовірно знижується при збільшенні стажу куріння та позитивно корелює з показниками функції зовнішнього дихання, рекомендоване вимірювання цього показника в амбулаторних пацієнтів для раннього активного вживання антисмокінгових заходів, а також призначення потрійної базисної терапії з метою запобігання подальшого прогресування обструкції дихальних шляхів.

4. Хворим на ХОЗЛ при збільшенні виразності симптомів рекомендоване вимірювання FeNO. Перевищення референтних значень необхідно розцінювати як специфічний маркер загострення захворювання для якомога швидшого початку його терапії.

5. Перевищення референтних значень FeNO у стабільних хворих на ХОЗЛ є інформативним індикатором еозинофільного типу запальної реакції та може використовуватися для виявлення перехресного синдрому «астма-ХОЗЛ».

6. Стабільним амбулаторним хворим на ХОЗЛ із суттєвими ознаками втоми дихальної мускулатури доцільне довготривале призначення фіксованої комбінації будесоніду/формотеролу фумарату в єдиному сухопорошковому інгаляторі.

7. Стероїд-наївним хворим на ХОЗЛ із рівнем сурфактантного білка Д > 700 нг/мл у плазмі крові доцільне довготривале призначення фіксованої комбінації сальметеролу/флютиказону пропіонату у єдиному сухопорошковому інгаляторі з метою зменшення ризиків виникнення загострень захворювання.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Перцева, Т. А. Новые возможности в терапии хронического обструктивного заболевания лёгких [Текст] / Перцева Т. А., Гашинова Е. Ю. // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 2. – С. 12–16. *Автор: ідея, огляд наукової літератури, обстеження та лікування хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до друку. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

2. Перцева, Т. А. Влияние курения на концентрацию оксида азота в выдыхаемом воздухе у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием лёгких [Текст] / Перцева Т. А., Гашинова Е. Ю., Ефимова Н. А. // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 3. – С. 19–21. *Автор: ідея, огляд наукової літератури, клінічне обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до друку. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

3. Перцева, Т. А. Клиническое значение изменения концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных с хроническим обструктивным заболеванием лёгких (ХОЗЛ) [Текст] / Перцева Т. А., Гашинова Е. Ю., Ефимова Н. А. // Пробл. екол. та мед. – 2010. – Т. 14, № 3–4. – С. 33–38. *Автор: ідея, огляд наукової літератури, клінічне обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до друку.*

4. Перцева, Т. О. Рівень α1-антитрипсину (ААТ) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Перцева Т. О., Гашинова К. Ю., Віклієнко Ю. І. // Мед. перспективи. – 2011. – Т. XVI, № 2. – С. 98–104. *Автор: ідея, огляд наукової літератури, клінічне та функціональне обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до друку. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus та інших.*

5. Перцева, Т. О. ХОЗЛ: рівень ААТ у сироватці крові та частота загострень захворювання [Текст] / Перцева Т. О., Гашинова К. Ю., Віклієнко Ю. І. // Мед. перспективи. – 2011. – Т. XVI, № 4. – С. 21–24. *Автор: ідея, огляд наукової літератури, клінічне та функціональне обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до друку. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus та інших.*

6. Эозинофилы в крови и уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе у пациентов с ХОЗЛ [Текст] / Т. А. Перцева, Е. Ю. Гашинова, Л. И. Конопкина,

Ю. В. Губа // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2011. – Т. 12, № 2. – С. 249–252. *Автор: ідея, огляд наукової літератури, клінічне обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до друку. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Science Index.*

7. Перцева, Т. О. Сурфактантний білок Д та паління у хворих на ХОЗЛ та здорових осіб [Текст] / Перцева Т. О., Гашинова К. Ю. // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 2. – С. 46–50. *Автор: ідея, огляд наукової літератури, обстеження та лікування хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до друку. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

8. Перцева, Т. О. Сурфактантний білок Д як специфічний маркер хронічного запалення легень [Текст] / Перцева Т. О., Гашинова К. Ю., Штепа О. О. // Мед. перспективи. – 2012. – Т. XVII, № 2. – С. 27–32. *Автор: ідея, огляд наукової літератури, обстеження хворих, забір біологічного матеріалу; аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до друку. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus та інших*.

9. Гашинова, К. Ю. ХОЗЛ та ішемічна хвороба серця: вплив захворювань на плазмовий рівень сурфактантного білка Д [Текст] / Гашинова К. Ю. // Мед. перспективи. – 2012. – Т. XVII, № 3. – С. 31–36. *Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus та інших*.

10. Гашинова, К. Ю. Системні прояви та коморбідність у амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ [Текст] / Гашинова К. Ю. // Укр. пульмонол. журн. – 2013. – № 2. – С. 41–45. *Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

11. Перцева, Т. А. Усталость дыхательной мускулатуры и нутритивный статус у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Перцева Т. А., Гашинова Е. Ю. // Терапевтический вестник. – 2013. – № 2. – С. 25–27. *Автор: ідея, огляд наукової літератури, обстеження та лікування хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до друку. Іноземне періодичне видання.*

12. Перцева, Т. А. Психологические расстройства у пациентов с синдромом бронхиальной обструкции [Текст] / Перцева Т. А., Гашинова Е. Ю., Губа Ю. В. // Пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 81–84. *Автор: ідея, клінічне та психологічне обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, участь у написанні статті. Іноземне періодичне видання.*

13. Гашинова, К. Ю. Вплив коморбідної патології на частоту госпіталізацій при загостренні на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Гашинова К. Ю. // Галиц. лікар. вісн. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 15–18.

14. Гашинова, К. Ю. Вплив клініко-анамнестичних та функціональних характеристик на частоту госпіталізацій через загострення ХОЗЛ [Текст] / К. Ю. Гашинова // Укр. пульмонол. журн. – 2014. – № 4. – С. 21–24. *Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

15. Гашинова, К. Ю. Загострення ХОЗЛ: антропометричні характеристики хворих та частота госпіталізацій [Текст] / К. Ю. Гашинова // Мед. перспективи. – 2014. – Т. XIX, № 4. – С. 33–39. *Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus та інших*.

16. Gashynova, K. COPD exacerbation: influence of severity and type of systemic inflammation on the frequency of hospitalizations [Text] / Kateryna Gashynova // The Pharma Innovation Journal. – 2015. – Vol. 3 (Issue 11). – P. 22–25. *Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus та інших*. *Іноземне періодичне видання.*

17. Гашинова, К. Ю. Загострення ХОЗЛ: фактори, що вливають на тривалість госпіталізацій [Текст] / К. Ю. Гашинова // Мед. перспективи. – 2015. – Т. XX, № 1. – С. 75–81. *Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus та інших*.

18. Гашинова, К. Ю. Клініко-антропометричні характеристики амбулаторних хворих на ХОЗЛ, які належать до різних груп та відрізняються тяжкістю обструкції дихальних шляхів К. Ю. Гашинова [Текст] // Мед. перспективи. – 2015. – Т. XX, № 2. – С. 36–42. *Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus та інших*.

19. Гашинова, К. Ю. Вплив антропометричних характеристик на прогноз перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) в амбулаторних пацієнтів [Текст] / К. Ю. Гашинова // Запорожский мед. журн. – 2015. – № 3 (90). – С. 91–94. *Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах Web of Science, Google scolar, Index Copernicus та інших.*

20. Гашинова, К. Ю. Загострення ХОЗЛ: інформативність клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних показників у прогнозуванні ймовірності повторної госпіталізації [Текст] / К. Ю. Гашинова // Укр. пульмонол. журн. – 2015. – № 2. – С. 60–64. *Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

21. Pertseva, T. A. Exhaled Nitric Oxide (NO) levels as a Marker of COPD exacerbation [Text] / Pertseva T. A., Gashynova K. Y., Krykhtina M. A. // The Pharma Innovation Journal. – 2015. – Vol. 4 (Issue 4). – P. 69–72. *Автор: ідея, огляд наукової літератури, клінічне обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до друку. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus та інших. Іноземне періодичне видання.*

22. ХОЗЛ: влияние коморбидной кардиоваскулярной патологии на уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе [Текст] / Перцева Т. А., Гашинова Е. Ю., Богацкая Е. Е., Крыхтина М. А. // Пробл. екол. та мед. – 2015. – Т. 19, № 3–4. – С. 49–54. *Автор: ідея, огляд наукової літератури, клінічне та функціональне обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до друку.*

23. Gashynova, K. Comorbidity rate in COPD patients [Text] / K. Gashynova, T. Onyshchenko // Turkish Thoracic Society 10th Annual Congress. Antalya, Turkey, 25–29 April, 2007 : Abst. – Antalya, 2007. – P. 255.

24. Pertseva, T. Psychological status in patients with COPD in depends on the severity of disease [Text] / T. Pertseva, K. Gashynova // Turkish Thoracic Society 10th Annual Congress. Antalya, Turkey, 25–29 April, 2007 : Abst. – Antalya, 2007. – PD 351.

25. Pertseva, T. COPD: Different psychology changes in the patients with different severity of disease [Text] / T. Pertseva, K. Gashynova // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 28 (Suppl. 50). – P. 107s.

26. Gashynova, K. COPD: different psychology changes in the patients with different nutritive status [Text] / K. Gashynova // 18th ERS Annual Congress. Berlin, Germany, October 4–8, 2008 : Abst. – Berlin, 2008. – P. 791.

27. Gashynova, K. Treatment with inhaled corticosteroids (ICS) inpatients with COPD: possible way of optimization Abst. [Text] / Kateryna Gashynova // 19th ERS Annual Congress. Vienna, Austria, September 12–16, 2009 : Abst. – Vienna, 2009. – P 340.

28. Перцева, Т. А. Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ): все ли возможности терапии мы использовали? [Текст] / Перцева Т. А., Гашинова Е. Ю. // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 1. – С. 9–11.

29. Pertseva, T. COPD: influence of nutritive status on quality of life (QoL) and dyspnea level [Text] / T. Pertseva, K. Gashynova // 20th ERS Annual. Congress Barcelona, Spain, September 18–20, 2010 : Abst. – Barcelona, 2010. – Publ. 510.

30. Gashynova, K. Patients with COPD: nutritive status and smoking habit [Text] / K. Gashynova, K. Bogatska // 20th ERS Annual Congress. Barcelona, Spain, September 18–20, 2010. – Barcelona, 2010. – Publ. P613.

31. Pertseva, T. COPD: different psycholology status (PS) in the patients with different fat free body mass (FFBM) [Text] / T. Pertseva, K. Gashynova // 20th ERS Annual Congress. Barcelona, Spain, September 18–20, 2010 : Abst. – Barcelona, 2010. – Publ. 511.

32. Pertseva, T. COPD: Exhaled NO concentration and its prognostic value for smoking patients [Text] / T. Pertseva, K. Gashynova, N. Efimova // 20th ERS Annual Congress Barcelona, Spain, September 18–20, 2010 : Abst. – Barcelona, 2010. – Publ. P4022.

33. COPD: Smoking and exhaled NO concentration in patients COPD [Text] / L. Konopkina, T. Pertseva, N. Efimova, K. Gashynova // 20th ERS Annual Congress. Barcelona, Spain, September 18–20, 2010 : Abst. – Barcelona, 2010. – Publ. P4021.

34. Перцева, Т. А. Концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе (BNO) у некурящих больных ХОБЛ [Текст] / Перцева Т. А., Гашинова Е. Ю., Ефимова Н. О. // XX Национальный конгресс по болезням органов дыхания, (Москва, 16–19 нояб. 2010 г.) : сб. трудов. – М., 2010. – С. 457.

35. Перцева, Т. А. Прогностическая значимость оксида азота в выдыхаемом воздухе (BNO) для курящих пациентов с ХОБЛ [Текст] / Перцева Т. А., Гашинова Е. Ю., Ефимова Н. О. // XX Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. трудов, (Москва, 16–19 нояб. 2010 г.). – М., 2010. – С. 458–459.

36. Перцева, Т. А. Недостаточность α1-антитрипсина (ААТ) у пациентов с частично обратимой бронхиальной обструкцией [Текст] / Перцева Т. А., Гашинова Е. Ю., Виклиенко Ю. И. // Актуальні питання діагностики, лікування і санаторно-курортної реабілітації захворювань внутрішніх органів : тез. доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 19–20 трав. 2011 р. / ДП Санаторій «Новомосковський», Дніпропетровська область, курорт «Орлівщина». – с. Орлівщина, 2011. – С. 106.

37. Перцева, Т. А. Концентрация NO в выдыхаемом воздухе и уровень эозинофилов в крови у пациентов с ХОЗЛ [Текст] / Перцева Т. А., Гашинова Е. Ю., Губа Ю. В. // Актуальні питання діагностики, лікування і санаторно-курортної

реабілітації захворювань внутрішніх органів : тез. доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 19–20 трав. 2011 р. / ДП Санаторій «Новомосковський», Дніпропетровська область, курорт «Орлівщина». – с. Орлівщина. 2011. – С. 107.

38. Pertseva, T. Treatment with inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting β2-agonists (LABA) combination in patients with COPD: possible way of optimization [Text] / Tetyana Pertseva, Kateryna Gashynova // 21th ERS Annual Congress. Amsterdam, Netherlands, September 24–28, 2011 : Abst. – Amsterdam, 2011. – P. 728s.

39. Gashynova, K. Different psychology status (PS) in patients with different co-morbidity rate / Kateryna Gashynova // 21th ERS Annual Congress. Amsterdam, Netherlands, September 24–28, 2011 : Abst. – Amsterdam, 2011. – P. 642s.

40. Gashynova, K. Systemic inflammation and nutritive status in patients with COPD [Text] / Kateryna Gashynova // 21th ERS Annual Congress. Amsterdam, Netherlands, September 24–28, 2011 : Abst. – Amsterdam, 2011. – P. 644s.

41. Перцева, Т. А. Концентрация NO в выдыхаемом воздухе и уровень эозинофилов в крови у пациентов с ХОБЛ [Текст] / Перцева Т. А., Гашинова Е. Ю., Губа Ю. В. // XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания, (Уфа, 25–28 октяб. 2011 г.) : тез. докл. – Уфа, 2011. – С. 414.

42. Gashynova, K. COPD: Different psychology status (PS) in patients with different cardiac co-morbidity rate [Text] / K. Gashynova // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40 (Suppl. 56.). – P. 81s.

43. COPD: Acute exacerbation (AE) and hospitalization rate (HR) in patients with different serum surfactant protein D (SPD) level [Text] / T. Pertseva, K. Gashynova, O. Bratus, N. Petrik // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40 (Suppl. 56.). – P. 886s.

44. Serum surfactant protein D (SPD) as a specific marker for COPD [Text] / T. Pertseva, K. Gashynova, O. Bratus, N. Petrik // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40 (Suppl. 56). – P. 627s.

45. Pertseva, T. Serum surfactant protein D (SPD) and response to the combined therapy in patients (pts) with stable COPD [Text] / T. Pertseva, K. Gashynova // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40 (Suppl. 56). – P. 626s.

46. Губа, Ю. В. Психологічний статус хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в залежності від фази захворювання [Текст] / Губа Ю. В., Гашинова К. Ю. // XIV конгрес світової федерації українських лікарських товариств, (Донецьк, 04–06 жовт. 2012 р.) : тез. доп. – Донецьк ; К. ; Чикаго, 2012. – С. 147–148.

47. Штепа, О. А. Роль сурфактантного протеіну D у діагностиці інфекцій нижніх дихальних шляхів [Текст] / Штепа О. А., Гашинова К. Ю. // XIV конгрес світової федерації українських лікарських товариств, (Донецьк, 04–06 жовт. 2012 р.) : тез. доп. – Донецьк ; К. ; Чикаго, 2012. – С. 168.

48. Гашинова, К. Ю. Психологічний статус хворих на ХОЗЛ та бронхіальну астму [Текст] / Гашинова К. Ю., Губа Ю. В. // Наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Терапевтичні читання:сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів», (Івано-Франківськ, 04–05 жовт. 2012 р.) : тез. доп. – Івано-Франківськ, 2012. – С. 38.

49. Штепа, О. О. Діагностичне значення сурфактантного протеіну D та С-реактивного протеїну у хворих на інфекцій нижніх дихальних шляхів [Текст] /

Штепа О. О., Гашинова К. Ю.// VI Нац. конгр. «Людина та ліки – Україна», (Київ, 21–22 берез. 2013 р.) : тез. доп. – К., 2013. – С. 71.

50. Перцева, Т. О. Вікові характеристики та показники функції зовнішнього дихання у пацієнтів з ХОЗЛ з різним психологічним статусом [Текст] / Перцева Т. О., Гашинова К. Ю., Губа Ю. В. // Наук.-практ. конф. «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб», (Вінниця, 18–19 квіт. 2013 р.) : тез. доп. – Вінниця, 2013. – С. 74.

51. Gashynova, K. COPD: Acute exacerbation (AE) rate and saturation in the patients with different plasma surfactant protein D (SP-D) level [Text] / K. Gashynova // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42 (Suppl. 57). – P. 432s.

52. Plasma surfactant protein D (SP-D) in patients (pts) with stable (S) COPD and during COPD acute exacerbation (AE) [Text] / Tetyana Pertseva, Kateryna Gashynova, Olena Bratus, Natalya Petrik // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42 (Suppl. 57). – P. 438s.

53. Pertseva, T. Surfactant protein D (SPD) and C-reactive protein (CRP) in patient with low respiratory tract infections (LRTI) [Text] / Tetyana Pertseva, Kateryna Gashynova, Olga Shtepa // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42 (Suppl. 57). – P. 445s.

54. Gashynova, K. Plasma surfactant protein D (SP-D) and nutritive status in patients with COPD [Text] / K. Gashynova // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42 (Suppl. 57).– P. 755s.

55. Перцева, Т. О. Плазменный сурфактантный белок Д (СПД) и сопутствующая патология у пациентов с ХОЗЛ [Текст] / Перцева Т. О., Гашинова К. Ю. // IX Південноукр. наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми внутрішньої медицини – класичні уявлення і сучасні тенденції», (Одеса, 2 квіт. 2014 р.) : тез. доп. – Одеса, 2014. – С. 141.

56. Гашинова, К. Ю. Усталость дыхательной мускулатуры и нутритивный статус у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Гашинова К. Ю. // IX Південноукр. наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми внутрішньої медицини – класичні уявлення і сучасні тенденції», (Одеса, 2 квіт. 2014 р.) : тез. доп. – Одеса, 2014. – С. 103.

57. Pertseva, T. Plasma surfactant protein D (SP-D) and smoking status in healthy persons [Text] / Tetyana Pertseva, Kateryna Gashynova // Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 44 (Suppl. 58). – 1400.

58. Gashynova, K. Plasma surfactant protein D (SP-D) and comorbidity rate in patients with COPD [Text] / Kateryna Gashynova // Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 44 (Suppl. 58). – 3621.

59. Gashynova, K. Plasma surfactant protein D (SP-D) and smoking status in patients with COPD [Text] / Kateryna Gashynova // Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 44 (Suppl. 58). – 3629.

60. Pertseva, T. Response to the combined therapy in COPD patients (pts) with different plasma surfactant protein D (SPD) level [Text] / Tetyana Pertseva, Kateryna Gashynova // Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 44 (Suppl. 58). – 4733.

61. Перцева, Т. А. ХОЗЛ: Связь обострений и количества фракционного оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе [Текст] / Перцева Т. А., Гашинова Е. Ю., Крыхтина М. А. // IX наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми внутрішньої

медицини», (Дніпропетровськ, 14–15 трав. 2015 р.) : тез. наук. доп. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 137–138.

62. Gashynova, K. COPD exacerbation: Influence of severity and type of systemic inflammation on the hospitalizations rate [Text] / Kateryna Gashynova // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 46 (Suppl. 59). – PA683.

63. Gashynova, K. Co-morbidity and hospitalization rate in patients (pts) with acute exacerbation (AE) of COPD [Text] / Kateryna Gashynova, Kateryna Bogatska // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 46 (Suppl. 59). – PA3674.

64. Pertseva, T. COPD: Inhaled corticosteroid (ICS) and long-acting beta2-agonist (LABA) combination and oxygen saturation (OS) in patients (pts) with different plasma surfactant protein D (SP-D) level [Text] / Tetyana Pertseva, Kateryna Gashynova, Nataliia Kravchenko // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 46 (Suppl. 59). – PA4802.

65. Gashynova, K. Plasma surfactant protein-D (SPD) concentration and severity of airflow limitation in COPD patients (pts) [Text] / Kateryna Gashynova, Tetyana Pertseva, Nataliia Sanina // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 48 (Suppl. 60). – PA3660.

66. Gashynova, K. COPD: Influence of patients' nutritive status on the exacerbations rate [Text] / Kateryna Gashynova, Kateryna Bogatska, Nataliia Sanina // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 48 (Suppl. 60). – PA3682.

67. Gashynova, K. COPD: Plasma surfactant protein-D (SPD) concentration as a predictor of acute exacerbations (AE) probability [Text] / Kateryna Gashynova, Nataliia Sanina // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 48 (Suppl. 60). – PA652.

АНОТАЦІЯ

Гашинова К. Ю. Хронічне обструктивне захворювання легень: прогнозування перебігу та оптимізація терапії з урахуванням локального ураження та системних проявів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2017.

Дисертація присвячена вирішенню актуальної проблеми сучасної пульмонології – розробці лікувально-діагностичної тактики ведення хворих на ХОЗЛ шляхом побудови моделі прогнозування ризику загострень та госпіталізацій з урахуванням виразності локального ураження і системних проявів у стабільну фазу та під час загострення за допомогою анкетування, клініко-анамнестичних, антропометричних, інструментальних, лабораторних та математичних методів дослідження. Для пацієнтів з тяжким загостренням ХОЗЛ визначені основні та додаткові критерії ризику повторної госпіталізації. Для стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ розроблені моделі прогнозування ризику виникнення загострення та госпіталізації на підставі поглибленої оцінки нутритивного стану, коморбідних станів, локального ураження респіраторного апарату. Доведена висока специфічність та точність запропонованих моделей. Обґрунтовані додаткові критерії призначення комбінації інгаляційних глюкокортикостероїдів та β_2-агоністів тривалої дії стабільним хворим на ХОЗЛ.

Ключові слова: ХОЗЛ, загострення, системні прояви, локальне ураження, прогнозування перебігу.

SUMMARY

Gashynova K. Yu. Chronic obstructive pulmonary disease: prognosis and treatment optimization in accordance with local lesion and systemic manifestations. – The manuscript.

The thesis for the degree of doctor of medical sciences, specialty 01.14.27 – Pulmonology. – State Institution «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2017.

The thesis is devoted to solving urgent problems of modern pulmonology – developing diagnostic and treatment tactics for COPD by building the models of exacerbation and hospitalization risks prediction, taking into account the severity of the local lesion and COPD systemic manifestations in stable patients and during acute exacerbations by means of questionnaires, clinical and anamnestic, anthropometric, instrumental, laboratory and mathematical methods. Main and additional criteria for the risk of re-hospitalization evaluation were developed for the patients with severe COPD exacerbation. The predictive risk models were designed for the exacerbation and hospitalizations due to exacerbation probability calculation in stable outpatients with COPD based on detailed evaluation of nutritional status, comorbid conditions, and local lesion of the respiratory system. High specificity and accuracy of the proposed models were proven. Additional criteria for the prescription of inhaled corticosteroids and long-acting β_2-agonists combination were proposed for the stable patients with COPD.

Keywords: COPD, exacerbation, systemic manifestations, local lesion, prognosis.

АННОТАЦИЯ

Гашинова Е. Ю. Хроническое обструктивное заболевание лёгких: прогнозирование течения и оптимизация терапии с учётом локального повреждения и системных эффектов. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.27 – пульмонология. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2017.

Диссертация посвящена решению актуальной проблемы современной пульмонологии – разработке лечебно-диагностической тактики ведения больных ХОЗЛ путём построения модели прогнозирования риска обострений и госпитализаций с учётом выраженности локального повреждения и системных проявлений в стабильную фазу и во время обострения при помощи анкетирования, клинико-анамнестических, антропометрических, инструментальных, лабораторных, а также математических методов исследования. Для пациентов с тяжёлым обострением ХОЗЛ определены основные (снижение индекса массы тела < 19 кг/м^2; наличие сахарного диабета; доля эозинофилов в периферической крови > 5 %; уровень С-реактивного белка > 13 мг/л, общего белка > 80 г/л) и дополнительные (активное табакокурение; наличие сопутствующей патологии; частота

дыхания > 20 в минуту; наличие одышки; участие дополнительной мускулатуры в акте дыхания; снижение $ОФВ_1$ < 45 %, ФЖЕЛ < 80 %, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ < 45 % от должных) критерии риска повторной госпитализации. При наличии двух основных или одного основного и трёх дополнительных критериев риск повторной госпитализации при обострении ХОЗЛ является достоверным. При оценке риска возникновения обострения у стабильных больных с ХОЗЛ информативными являются изменения в антропометрических характеристиках (индекс массы тела < 18 кг/м^2, индекс массы ткани, свободной от жира < 16 кг/м^2, доля массы мышечной ткани < 30 % (диагностический коэффициент показателей ≥ 7)); SpO_2 < 94 %; наличие сопутствующей стабильной ИБС; уровень личностной или ситуативной тревожности > 27 баллов; $ОФВ_1$ и/или $ОФВ_6$ < 60 % от должных; уровень плазменного С-реактивного белка > 5 мг/л (диагностический коэффициент от 2 до 6). Одновременное наличие индекса массы тела < 25 кг/м^2 и доли массы мышечной ткани < 26 % у амбулаторных больных ХОЗЛ является прогностически информативным признаком при установлении вероятности потребности в госпитализации при обострении заболевания (диагностический коэффициент каждого из показателей 7). При оценке маркеров локального повреждения органов дыхания у стабильных больных ХОЗЛ установлено, что сывороточная концентрация α-1-антитрипсина, хотя и находится в 2/3 случаев в пределах нормы, однако является достоверно ($p < 0,001$) меньшей (189,5 [147,6-209,2] мг/дл) по сравнению со здоровыми лицами (275,0 [215,2-310,0] мг/дл). Этот показатель является независимым маркёром поражения бронхо-лёгочного аппарата, на который не влияют антропометрические характеристики, длительность заболевания и возраст его начала. У больных ХОЗЛ уровень сывороточного α-1-антитрипсина достоверно умеренно снижается при увеличении стажа курения и при увеличении степени выраженности бронхиальной обструкции. Снижение сывороточной концентрации α-1-антитрипсина < 160 мг/дл у стабильных больных ХОЗЛ целесообразно использовать как дополнительный (диагностический коэффициент 5) критерий при оценке риска развития обострения. У стабильных больных ХОЗЛ концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе не отличается от показателей здоровых лиц или пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы; не зависит от антропометрических характеристик, степени бронхообструкции, возраста начала и стажа заболевания, а также наличия сердечно-сосудистой патологии. В то же время курильщики с ХОЗЛ демонстрируют достоверно более высокие значения показателя, чем курильщики без признаков бронхообструкции ($p = 0,025$). Существует достоверная положительная связь между эозинофильным воспалением и уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных ХОЗЛ в стабильную фазу и во время обострения. При обострении ХОЗЛ показатель достоверно превышает показатели стабильных больных и здоровых индивидов (24,0 [17,0-40,0] ppb, 12,0 [8,0-18,0] ppb и 10,0 [6,0-13,0] ppb соответственно, $p < 0,001$), поэтому может использоваться для повышения качества мониторинга течения заболевания. Содержание сурфактантного белка Д в плазме крови при ХОЗЛ составляет 613,2 [395,8-1164,8] нг/мл и превышает показатели здоровых лиц (395,1 [232,0-546,8] нг/мл, $p = 0,001$) или больных с ИБС (208,6 [176,3-236,8] нг/мл, $p < 0,001$). Уровень сурфактантного белка Д при ХОЗЛ не зависит ни от одной

антропометрической характеристики, наличия сопутствующей патологии, степени бронхообструкции и гипоксической дыхательной недостаточности, а также от выраженности и типа системного воспаления. Курение, даже после прекращения употребления табака, приводит к стойкому повышению концентрации сурфактантного белка Д в плазме крови независимо от стажа этой вредной привычки. Повышение сурфактантного белка Д > 700 нг/мл в плазме крови является прогностически значимым маркёром риска обострения у стабильных больных ХОЗЛ (диагностический коэффициент 9). Повышение концентрации сурфактантного белка Д > 800 нг/мл в плазме крови больных ХОЗЛ в фазу ремиссии в 12,5 раз увеличивает вероятность госпитализации. Для прогноза течения ХОЗЛ как основные критерии следует использовать показатели, чей диагностический коэффициент превышает 8; как дополнительные – показатели с диагностическим коэффициентом от 4 до 8. Согласно построенной модели прогнозирования течения ХОЗЛ, у стабильных больных при наличии двух основных или одного основного и одного дополнительного, или трёх дополнительных критериев, прогноз риска развития обострения является достоверным. Предложенная модель обладает высокой чувствительностью, точностью и специфичностью. В работе обоснованы дополнительные критерии назначения комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов и β_2-агонистов длительного действия стабильным больным ХОЗЛ. Доказана целесообразность использования этих препаратов у больных с признаками усталости дыхательной мускулатуры и высокой концентрацией сурфактантного белка Д.

Ключевые слова: ХОЗЛ, обострение, системные проявления, локальное повреждение, прогнозирование течения.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ

ААТ	– α-1-антитрипсин;
АТТ	– Американське торакальне товариство;
БАТД	– β_2-агоніст тривалої дії;
Д	– депресія;
ДК	– діагностичний коефіцієнт;
ДМ	– дихальні м’язи;
ДН	– дихальна недостатність;
ЄРТ	– Європейське респіраторне товариство;
% ЖТ	– відсоток маси жирової тканини;
ЗБ	– загальний білок;
ІГКС	– інгаляційний глюкокортикостероїд;
ІМТ	– індекс маси тіла;
ІМТВЖ	– індекс маси тканини, що є вільною від жиру;
ІХС	– ішемічна хвороба серця;
МОЗ	– Міністерство охорони здоров’я;
% МТ	– відсоток маси м’язової тканини;
ОТ	– особистісна тривожність;
$ОФВ_1$	– об’єм форсованого видиху за першу секунду;
$ОФВ_6$	– об’єм форсованого видиху за шість секунд;

ПШВ – пікова швидкість видиху;
СБД – сурфактантний білок Д;
СЗР – системна запальна реакція;
СТ – ситуативна тривожність;
ТВЖ – тканина, що є вільною від жиру;
ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень;
ФЗД – функція зовнішнього дихання;
$ФШВ_{25}$ – форсована швидкість видиху при 25 % ФЖЄЛ;
$ФШВ_{50}$ – форсована швидкість видиху при 50 % ФЖЄЛ;
$ФШВ_{75}$ – форсована швидкість видиху при 75 % ФЖЄЛ;
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень;
ЧДР – частота дихальних рухів;
FeNO – fractional exhaled nitric oxide (фракція оксиду азоту в повітрі, що видихується);
GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень);
Me – median (медіана);
MRC – Medical Research Council (Медична дослідницька рада);
mMRC – modified Medical Research Council (модифікована шкала Медичної дослідницької ради);
6MWD – 6 minutes' walk distance (відстань, що пройдена при тесті з 6-хвилинною ходьбою);
6MWT – 6 minutes' walk test (тест з 6-хвилинною ходьбою);
PE max – maximal expiratory pressure (максимальний статичний тиск на видиху);
PI max – maximal inspiratory pressure (максимальний статичний тиск під час вдиху);
R – Spearman correlations (коефіцієнта кореляції Спірмена);
SpO_2 – насичення (сатурація) киснем артеріальної крові.

Підписано до друку 22.05.2017 р. Формат 60х90/16.
Ум. друк. арк. 1,9. Обл.-вид. арк. 1,9.
Тираж 100. Зам. 55.

«Видавництво “Науковий світ”»®
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua