

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Факультет II медичний

УДК: 616.24 – 007.272 – 036.1 – 092

Чепель Олександра Сергіївна

Група 2

**Роль маркерів запалення в патогенезі хронічного обструктивного
захворювання легень**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА МАГІСТРА

зі спеціальності

224 «Технології медичної діагностики та лікування»

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Освітня програма «Лабораторна діагностика»

Науковий керівник:
доктор медичних наук,
завідувач кафедри
внутрішніх хвороб-3,
професор
Сергій Якович Доценко

Запоріжжя 2023

Міністерство охорони здоров'я України**Запорізький державний медичний університет**

Факультет II медичний

Кафедра Внутрішніх хвороб - 3

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність 224 «Технології медичної діагностики та лікування»

Освітня програма «Лабораторна діагностика»

Освітня програма вищої освіти України Другий магістерський рівень

Освітньо-кваліфікаційний рівень Магістр

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему

**Роль маркерів запалення в патогенезі хронічного обструктивного
захворювання легень**

Студент Чепель Олександра Сергіївна Група 2

КЕРІВНИК РОБОТИ: завідувач кафедри внутрішніх хвороб-3, доктор медичних наук, професор Доценко Сергій Якович _____

РЕЦЕНЗЕНТ: завідувач кафедри клінічної фармакології, фармації і фармакотерапії та косметології, доктор медичних наук, професор Крайдашенко Олег Вікторович _____

Робота розглянута на засіданні кафедри (протокол від «02» лютого 2023 р. №7) і допущена до захисту

ЗАВІДУВАЧ КАФЕДРИ доктор медичних наук, професор
Доценко Сергій Якович _____

Запоріжжя, 2023 р.

Реферат

Магістерська робота: 79 с., 12 табл., 6 додатків, 66 літературних джерел.

Актуальність. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є одним з найпоширеніших захворювань людини. У структурі захворюваності вона входить до п'ятірки лідерів за кількістю днів непрацездатності, причинами інвалідності та посідає четверте місце серед причин смерті. Як бачимо, хвороба стає третьою причиною смерті у загальній захворюваності та п'ятою у фізичній захворюваності в усьому світі у 2022 році. Серед них велику роль відіграють часті вірусні респіраторні інфекції, екологічна криза та війна в Україні сприяли зростанню захворюваності на ХОЗЛ. Одним з найважливіших механізмів розвитку і прогресування хронічного обструктивного захворювання легень є запалення, яке є однією з перших причин виникнення всього комплексу патологічних змін. Однак дані про активність протеїназ та їх інгібіторів у мокротинні у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень практично відсутні, а відомості про ці показники в крові при даному захворюванні дуже обмежені. Враховуючи вищевикладене, дослідження біологічних маркерів запалення в крові та мокротинні у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень є дуже важливим, оскільки дозволить уточнити діагностичну цінність.

Мета роботи: Оптимізувати діагностику хронічної обструктивної хвороби легень на підставі вивчення активності запальних цитокінів, протеїназ і їх інгібіторів, в залежності від стадій перебігу та фенотипів захворювання.

Задачі дослідження:

1. Вивчити активність еластази, трипсиноподібних протеїназ, антипротеїназного інгібітора макроглобуліна і кислотостабільних інгібіторів в крові у хворих хронічними обструктивними захворюваннями легень.

2. Вивчити показники активності протеїназ та інгібіторів в мокроті у хворих хронічними обструктивними захворюваннями легень.

3. Вивчити вплив активності мієлопероксидази нейтрофілів, протеїназ та інгібіторів в крові та мокротинні хворих на фенотипи перебігу хронічного обструктивного захворювання легень.

Об'єкт дослідження: Хронічна обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ).

Предмет дослідження: показники ТФР- β , ІЛ-8, ФНП- α , ММП-9 в харкотинні та сироватці крові.

Наукова новизна:

Поглиблені уявлення про те, що в патогенезі загострення хронічної обструктивної хвороби легень істотне значення має підвищення активності еластази, трипсиноподібних протеїназ, антипротеїназного інгібітора, антимаєроглобуліна і зниження активності кислотостабільних інгібіторів мокротиння. У крові активність протеїназ та інгібіторів не змінюється. Загострення хронічної обструктивної хвороби легень інфекційної етіології призводить до підвищення активності α_2 -маєроглобуліна в мокроті.

Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ в початкових стадіях значно підвищений рівень ТФР - β у сироватці крові, що свідчить про активацію фіброзу легень. Виявлені значущі кореляційні взаємозв'язки рівня систолічного тиску в легеневій артерії з ТФР- β , ІЛ-8, ФНП- α , ММП-9 у хворих на ХОЗЛ у фазі стабільного перебігу, що свідчить про роль даних біомаркерів у формуванні легеневої гіпертензії.

Практичне значення роботи:

Виявлені взаємозв'язки між клініко- функціональними параметрами і системними біомаркерами запалення у хворих на ХОЗЛ дозволить покращити діагностику рівня активності загострення даної хвороби.

Дослідження системних біомаркерів ХОЗЛ дозволяє визначити фенотип ХОЗЛ, прогнозувати перебіг захворювання, провести ранню діагностику цитокінового дисбалансу, який може призвести до прогресування хвороби.

Перелік ключових слів: ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПРОТЕАЗИ, ЗАПАЛЕННЯ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ, БІОМАРКЕРИ.

Перелік умовних скорочень

- α 2-МГ – альфа-2-макроглобулін
- ААТ – альфа-1-антитрипсин
- ГРДС – гострий респіраторний дистрес-синдром
- ЕФР – епідермальний фактор росту
- ІЛ 1 β – інтерлейкін 1 бета
- ІЛ 6 – інтерлейкін 6
- ІЛ 8 – інтерлейкін 8
- ЛА – легенева артерія
- ЛП – ліве передсердя
- ЛПС – липополісахариди
- ЛШ – лівий шлуночок
- ММП-9 – матриксна металопротеїназа-9
- НЕ – нейтрофільна еластаза
- ОФВ – об'єм форсованого видиху
- ПП – праве передсердя
- ПШ – правий шлуночок
- ПЯЛ – поліморфно-ядерні лейкоцити
- СРБ – С-реактивний білок
- СТЛА – систолічний тиск в легеневій артерії
- ТІМП-1 – Тканинний інгібітор металопротеїнази
- ТФР- β – Трансформуючий фактор роста бета
- ФНП- α – Фактор некрозу пухлин
- ХДН – хронічна дихальна недостатність
- ХОЗЛ – Хронічне обструктивне захворювання легень
- ЧСС – частота серцевих скорочень

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	5
ВСТУП	8
ГЛАВА 1 Огляд літератури	12
1.1 Сучасні погляди на етіологію та фактори ризику ХОЗЛ	12
1.2. Роль біохімічних маркерів запалення в оцінці активності перехігу ХОЗЛ	16
1.2.1 Запалення дихальних шляхи	16
1.2.2 Оксидативний стрес	18
1.2.3 Роль протеазно–антипротеазного статусу, цитокінів, фактору росту	20
ГЛАВА 2 Матеріали та методи дослідження	32
2.1. Дизайн дослідження	32
2.2. Методи дослідження	33
2.2.1. Загальноклінічне обстеження	33
2.2.2. Функціональна діагностика	33
2.2.3. Рентгенологічні методи дослідження	34
2.2.4. Лабораторні та імунологічні методи	35
2.3 Загальна характеристика пацієнтів	36
2.4 Статистична обробка результатів	38
ГЛАВА 3 Результати власного дослідження	39
3.1. Рівень біомаркерів системного запалення в сироватці кров в групі хворих на ХОЗЛ і в контрольній групі	39
3.1.1 Кореляційні взаємозв'язки системних біомаркерів в сироватці крові та клініко - функціональних показовий у хворих на ХОЗЛ	40
3.1.2. Кореляційні взаємозв'язки системних біомаркерів в сироватці крові в групі хворих на ХОЗЛ і в контрольній групі	41
3.2. Різниця концентрацій системних біомаркерів в сироватці крові у хворих на ХОЗЛ 1-4 стадій	43
3.3. Рівень системних біомаркерів в сироватці крові у хворих з	

різними фенотипами ХОЗЛ	44
3.3.1. Кореляційні взаємозв'язки системних біомаркерів в сироватці кров та клініко - функціональних показників при різних фенотипах ХОЗЛ	54
3.3.2. Кореляційні взаємозв'язки системних біомаркерів в сироватці крові при різних фенотипах ХОЗЛ	55
ГЛАВА 4 Обговорювання результатів дослідження	62
Висновки	69
Практичні рекомендації	70
Додатки	71
Список літератури	79

ВСТУП

Сучасна концепція хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) трактує його як захворювання з системними проявами, при якому навіть ураження легень розглядається як один з компонентів хвороби.

До основних системних проявів ХОЗЛ відносяться: зниження поживного статусу, дисфункція скелетних м'язів, остеопороз, анемія і серцево - судинні ефекти. У визначенні ХОЗЛ з'явилися нові положення: 1) хвороба піддається профілактиці та лікуванню; 2) захворювання має системні прояви. Механізми, що лежать в основі даних системних проявів, досить різноманітні і ще недостатньо досліджені. Важливе серед них є гіпоксемія, куріння, як тютюнових виробів ,так електронних сигарет, малорухливий спосіб життя і системне запалення [1].

Концепція системної запальної реакції, або системного запалення, ХОЗЛ - відносно нове захворювання. Як підкреслюється у визначеннях захворювання, ХОЗЛ характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів. На ранніх стадіях захворювання - запальний процес, який частіше всього викликається інгаляцією нікотинним димом, може бути зворотнім. Проте з часом запалення дихальних шляхів стає хронічним, персистуючим, навіть після відмови від куріння. Основна локалізація запалення при ХОЗЛ - малі дихальні шляхи, але активне запалення присутнє також і у великих бронхах, і в легеневій судинах, і в легеневих паренхімі. При ХОЗЛ частою знахідкою є підвищення рівня біологічних маркерів запалення в периферичній крові (СРБ, фібриноген, лейкоцити, запальні цитокіни - ІЛ 1 β , ІЛ 6, ІЛ 8, фактор некрозу пухлин - ФНП- α .) [2].

Біологічні маркери - це кількісно визначаємі біологічні параметри, індикатори визначають стан здоров'я, ризик захворювання, вплив на навколишнє середовище, діагностику захворювання і т.п. Передбачається, що взаємозв'язок між місцевим (тобто бронхолегеневим) і системним запаленням здійснюють: 1) вихід стрес індукованих цитокінів і вільних радикалів з бронхолегеневої системи

в системну циркуляцію; 2) активація лейкоцитів периферичної крові або клітин - попередників у кістковому мозку; 3) стимуляція кісткового мозку і печінки запальними медіаторами, що вивільняються запальними та структурними клітинами. Однак точні механізми системного запалення при ХОЗЛ вивчені недостатньо.

Існує класичне розподіл хворих на ХОЗЛ, але в клінічній симптоматиці - два фенотипи : переважно емфізематозний і бронхотичний. Передбачається, що при емфізематозному фенотипі ХОЗЛ основну роль в легеневій деструкції грають деякі матриксні металопротеїнази, нейтрофільна еластаза, а при бронхотичному фенотипі - ендотеліальний фактор росту, що сприяє вираженому ремоделюванню легеневих судин і, як наслідок, легеневої гіпертензії [3].

В даний час є ряд досліджень, присвячених вивченню системних біомаркерів ХОЗЛ безпосередньо в тканині легені, мокроті, бронхоальвеолярної рідини, однак робіт про вивчення біомаркерів протеолізу - антипротеолізу, регенерації, запалення в сироватці хворих на ХОЗЛ недостатньо для розуміння їх ролі в патогенезі даного захворювання [4].

Таким чином, залишається ще ряд невирішених питань про роль протеаз - антипротеаз і запалення в патофізіології емфіземи, про взаємозв'язок між запаленням, протеазної активністю і ремоделюванням екстрацелюлярного матриксу у хворих на ХОЗЛ, про взаємозв'язок протеаз, ангіогенних і фіброгенних факторів у системному запаленні, вирішення яких, допоможе як в розумінні патогенезу ХОЗЛ, так і в подальшій тактиці ведення таких пацієнтів.

На підставі вище викладеного, вивчення фенотипічних особливостей системних біомаркерів, як патогенетичних чинників розвитку емфіземи, у хворих на ХОЗЛ є актуальною проблемою і обумовлює мету і завдання цього дослідження.

Мета дослідження:

Оптимізувати діагностику хронічної обструктивної хвороби легенів на підставі вивчення активності запальних цитокінів, протеїназ і їх інгібіторів, в

залежності від стадій перебігу та фенотипів захворювання.

Завдання дослідження:

1. Вивчити активність еластази, трипсиноподібних протеїназ, антипротеїназного інгібітора макроглобуліна і кислотостабільних інгібіторів в крові у хворих хронічними обструктивними захворюваннями легень.
2. Вивчити показники активності протеїназ та інгібіторів в мокроті у хворих хронічними обструктивними захворюваннями легень.
3. Вивчити вплив активності мієлопероксидази нейтрофілів, протеїназ та інгібіторів в крові та мокротинні хворих на фенотипи перебігу хронічного обструктивного захворювання легень.

Наукова новизна:

Поглиблені уявлення про те, що в патогенезі загострення хронічної обструктивної хвороби легень істотне значення має підвищення активності еластази, трипсиноподібних протеїназ, антипротеїназного інгібітора, антимакроглобуліна і зниження активності кислотостабільних інгібіторів мокротиння. У крові активність протеїназ та інгібіторів не змінюється. Загострення хронічної обструктивної хвороби легень інфекційної етіології призводить до підвищення активності α_2 -макроглобуліна в мокроті.

Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ в початкових стадіях значно підвищений рівень ТФР- β у сироватці крові, що свідчить про активацію фіброзу легень. Виявлені значущі кореляційні взаємозв'язки рівня систолічного тиску в легеневій артерії з ТФР- β , ІЛ-8, ФНП- α , ММП-9 у хворих на ХОЗЛ у фазі стабільного перебігу, що свідчить про роль даних біомаркерів у формуванні легеневої гіпертензії.

Практична значимість:

Виявлені взаємозв'язки між клініко-функціональними параметрами і системними біомаркерами запалення у хворих на ХОЗЛ дозволить покращити діагностику рівня активності загострення даної хвороби.

Дослідження системних біомаркерів ХОЗЛ дозволяє визначити фенотип ХОЗЛ, прогнозувати перебіг захворювання, провести ранню діагностику цитокінового дисбалансу, який може призвести до прогресування хвороби.

Апробація роботи.

Основні положення роботи повідомлені та обговорені на :

- Засіданні кафедри внутрішніх хвороб 3 лікувального факультету ЗДМУ

Публікації.

За темою магістерської роботи опубліковано тези (у провідному рецензованому журналі згідно з переліком ВАК Міносвіти і науки України).

Обсяг та структура роботи:

Магістерська робота викладена на 79 сторінках машинопису. Складається з вступу, розділів огляд літератури, матеріали і методи дослідження, результати власних досліджень, заключення, висновків, практичних рекомендацій. Ілюстрована 6 рисунками і 18 таблицями.

Бібліографічний покажчик містить перелік вітчизняних і зарубіжних джерел. Магістерська робота викладена українською мовою.

ГЛАВА 1.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні погляди на етіологію та фактори ризику ХОЗЛ

ХОЗЛ відноситься до числа найбільш поширених захворювань людини. ХОЗЛ – це первинно хронічне запальне захворювання з переважним ураженням дистальних відділів дихальних шляхів, паренхіми легенів і формуванням емфіземи: воно характеризується обмеженням повітряного потоку з розвитком необоротної (або не повністю оборотною) бронхіальної обструкції, викликаній продуктивною неспецифічною персистуючою запальною реакцією. Хвороба розвивається у схильних осіб і проявляється кашлем, відділенням мокротиння та наростаючою задишкою, має неухильно прогресуючий характер з переходом в хронічну дихальну недостатність і легеневе серце.

Класичні дослідження, проведені Fletcher і Peto, встановили, що тільки у 10-20% курців розвивається ХОЗЛ. Смертність від ХОЗЛ прямо корелює з числом викурених сигарет. Відмова від куріння здатна призвести до відновлення нормального щорічного зниження $ОФВ_1$, і більш того є на сьогоднішній день єдиним способом досягнення цієї мети. Ці дані були підтвержені дослідженнями, проведеними в США [1, 4].

ХОЗЛ є однією з головних проблем охорони здоров'я в усьому світі, що пов'язано з її постійно зростаючою поширеністю, захворюваністю, смертністю і високими витратами на лікування. Протягом останніх тридцяти років поширеність ХОЗЛ прогресивно зростає в усьому світі, що, безумовно, пов'язано із зростанням куріння, особливо в економічно відсталих країнах і розвинених країнах. Поширеність ХОЗЛ у світі у всіх вікових групах складає 8,3 на 1000 населення, в Україні - близько 16 на 1000 населення. У всіх країнах відзначається стійка тенденція до збільшення поширеності ХОЗЛ і, згідно з прогнозами ВООЗ, до 2022 року це захворювання буде займати 5 - е місце по захворюваності й 3-е місце по смертності серед усіх хвороб . У США зареєстровано більше 16 мільйонів випадків ХОЗЛ (Holdal JR, 2001), в Україні, за даними офіційної

медичної статистики 2020 року, поширеність хронічного бронхіту становить 186,3 на 100 000 населення (абсол. - 265981), ХОЗЛ - 49,2 на 100 000 населення (абсол. - 70213) (Захворюваність населення України в 2020 році, 2020).

За даними дослідження GOLD PLATINO, яке охопило 85,3 мільйона чоловік старше 40 років, жителів Латинської Америки, бронхіальна обструкція була виявлена у 12,2 мільйонів чоловік (14,3 %), а ХОЗЛ 2-4 стадій - у 4700000 чоловік (5,6 %).

ХОЗЛ є однією з важливих причин тимчасової втрати працездатності та призводить до порівняно ранньої інвалідизації хворого. Цей показник у Європі становить 9 % спостережень тимчасової втрати працездатності пов'язаних з ХОЗЛ. Інваліди ХОЗЛ живуть, до летального результату хвороби, приблизно 8 років. У Україні вже сьогодні, за даними доповідей МЗ України, хвороби органів дихання займають 4 - е місце серед усіх причин смерті.

Загальні економічні витрати в розвинених країнах пов'язані з ХОЗЛ величезні. Так, наприклад, в США витрати на ХОЗЛ у структурі легеневих захворювань займають 2 - е місце після раку легенів і 1 - е місце за прямими затратам, перевищуючи прямі витрати на бронхіальну астму в 1,9 рази. У виникненні та розвитку ХОЗЛ важливу роль відіграють куріння тютюну, поллютанти промислово-виробничого характеру [5].

До сприяючих чинників належать повторні ГРВІ, гострі бронхіти, хронічні вогнища інфекції в організмі, знижують місцеву неспецифічну резистентність слизової оболонки бронхів. Інфекційний процес займає особливе місце в патогенезі запалення ХОЗЛ, так як близько 1/3 хворих мають рецидиви респіраторної інфекції. Істотну роль у виникненні ХОЗЛ, безсумнівно, грають генетичні фактори, серед яких провідне місце займає дефіцит α 1-антитрипсину.

У пацієнтів, які страждають на ХОЗЛ, спостерігається зниження об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), яке зазвичай становить більше 50 мл на рік проти 30 мл на рік у середньому в популяції. Однак, необхідно відзначити, що ці показники досить умовні і можуть значно варіювати у різних пацієнтів.

Існує класичне розподіл хворих на ХОЗЛ на 2 фенотипу - емфізематозний і бронхотичний. Фенотип - сукупність характеристик, що формуються на основі генотипу, опосередкованого низкою зовнішніх чинників. Емфізематозний фенотип ХОЗЛ пов'язують з домінуванням деструкції паренхіми легень. У клінічній картині превалює задишка, синдром втоми дихальної мускулатури. Такі хворі зазвичай зниженого харчування, кашель у них частіше сухий або з невеликою кількістю густий і в'язкого мокротиння. Колір обличчя рожевий, так як достатня оксигенація крові підтримується максимально можливим збільшенням вентиляції.

Бронхотичний фенотип спостерігається при переважному ураженні бронхів і бронхіол. Такі хворі огрядні, в клінічній картині переважає кашель з рясним виділенням мокроти. Дифузний пневмосклероз і облітерація просвіту кровоносних судин ведуть до швидкого розвитку легеневого серця і його декомпенсації.

Патологічні зміни при ХОЗЛ різноманітні і включають в себе поразки в тій чи іншій мірі чотирьох основних структур легень: центральних і периферичних дихальних шляхів, паренхіми легенів і судин легенів [6].

При емфіземі уражається еластичний і колагеновий каркас легені у зв'язку з активацією лейкоцитарних протиаз, в першу чергу, еластази і колагенази. У загальній популяції хворі з симптомами емфіземи становлять понад 4 %, а за даними аутопсії вона реєструється у 60% померлих чоловіків і у 30 % жінок. За рекомендацією Європейського респіраторного товариства, емфізема розглядається з патологоанатомічних позицій як деструктивний процес еластичного каркаса легеневої тканини. Емфізема - це необоротна розширення повітроносного простору дистальніше термінальних бронхіол, що супроводжується порушенням еластичних структур альвеол без ознак явного фіброзу.

Багато авторів підкреслюють недосконалість в подібному визначенні емфіземи і завжди її супроводжують поясненнями, уточнюючими сенс патологічної деструкції еластичних волокон легеневої тканини. Таке ж

збільшення розмірів ацинуса без деструкція еластичного каркаса носить назву гіперповітряності (гіперінфляції) і може з'являтися у людини при енергійній розмові, інтенсивному фізичному навантаженні, впливі холоду на дихальні шляхи.

Внутрішньочасткова (центриацінарна, проксимальна ацинарна) емфізема пов'язана з розширенням респіраторних бронхіол, при цьому візуальних деструктивних змін в стінках нижче розташованих альвеол не спостерігається. Найчастіше така емфізема виявляється у верхніх частках легенів у курців. Для панлобулярній (панацінарною, дифузійної ацинарної) емфіземи характерно залучення в патологічний процес всіх компонентів ацинуса в рівній мірі. Вважають, що первинно в процес втягуються альвеолярні ходи і мішечки, в подальшому вони збільшуються в розмірах і стають більш плоскими, стирається грань між альвеолярним ходом і альвеолярним мішечком. На противагу всередині часткової, панацінарну емфізему класично пов'язують з дефіцитом інгібітора $\alpha 1$ -антитрипсину. Парасептальна (дистальна ацинарна) емфізема характеризується залученням до патологічного процесу переважно альвеолярних ходів. Цей тип емфіземи зустрічається як випадкова знахідка у молодих людей, часто асоціюється зі спонтанним пневмотораксом, а також може спостерігатися у літніх людей з внутрішньочастковою емфіземою. На ранніх стадіях морфологічно диференціювати парасептальній і внутрішньочастковий емфізему не представляє праці, при важкій формі хвороби відмінності стираються. Рубцова (ірегулярна) емфізема є результатом легеневого фіброзу, в основі якого в більшості випадків лежать рестриктивні, а не обструктивні захворювання легенів. Тому ці ушкодження паренхіми легені не відповідають прийнятим сьогодні визначенню емфіземи. Бульозна емфізема не виділяється в окремий патологічний тип і характеризується наявністю виражених здуття вторинних часточок, які і є першими ознаками захворювання. Великі булли здавлюють нормальну легеневу тканину, часто асиметричні і в більшості випадків мають субплевральне розташування [7].

1.2. Роль біохімічних маркерів запалення в оцінці активності перебігу ХОЗЛ

У патогенезі ХОЗЛ можна виділити три основні процеси, що запускають патофізіологічні « хибні кола » прогресування хвороби. Це - запалення в дистальних відділах нижніх дихальних шляхів, оксидативний стрес і порушення балансу в системі протеоліз – антипротеаліз [8].

1.2.1 Запалення дихальних шляхів

При ХОЗЛ в бронхах практично постійно підтримується запальний процес, однак клітинні механізми запалення при ХОЗЛ досі не до кінця зрозумілі. Відомо, що ХОЗЛ - запальне захворювання у розвитку якого бере участь безліч запальних клітин і різноманітні медіатори запалення, що виділяються цими клітинами, що призводять до значних структурних змін. Але, незважаючи на те, що в основі таких захворювань як бронхіальна астма і ХОЗЛ лежить хронічне запалення дихальних шляхів, існує істотна різниця між типами клітин запалення втягується в процес, медіаторами запалення і у відповідь реакцією на запалення.

Запальний процес при ХОЗЛ характеризується підвищенням рівня нейтрофілів, макрофагів і Т- лімфоцитів (особливо CD8 +) в різних відділах легенів, і є причиною обмеження повітряного потоку в дихальних шляхах. Однак, роль нейтрофілів при ХОЗЛ залишається не зовсім ясна. За даними ряду авторів, в бронхоальвеолярному лаваже (БАЛ) і в індукованої мокротинні хворих на ХОЗЛ виявляється значне підвищення рівня активованих нейтрофілів. Вони виробляють ряд серинових протеаз, таких як нейтрофільна еластаза, катепсин G і протеїназа 3, а також матриксні металопротеїнази 8 і 9, які в свою чергу можуть призводити до альвеолярної деструкції. Також серинові протеази є стимуляторами гіперсекреції слизу [9].

Показано, що число нейтрофілів в індукованої мокротинні хворих на ХОЗЛ безпосередньо залежить від тяжкості захворювання і рівня зниження функції легень. Основними хемоаттрактантами нейтрофілів є ІЛ -8 і лейкотриїн В4 (LTB4), концентрація яких значно підвищується в дихальних шляхах у хворих на ХОЗЛ. Підвищені концентрації LTB4 виявлені в мокроті хворих на ХОЗЛ.

Встановлено, що альвеолярні макрофаги пацієнтів з дефіцитом ААТ секретують підвищену кількість LTB₄ [10].

Однак, незважаючи на те, що нейтрофіли мають здатність викликати еластолізіс - це не є основною і єдиною ланкою патогенезу патологічних змін у легенях при ХОЗЛ.

Найбільш вивченими клітинами, що відіграють важливу роль в патофізіології ХОЗЛ - є макрофаги. Альвеолярним макрофагам (АМ) належить фундаментальна захисна функція, пов'язана з поглинанням і знищенням чужорідних мікроорганізмів. Вони також здатні продукувати різні фактори, пов'язані з захистом і запаленням. АМ відіграють особливу роль у генеруванні імунних відповідей - вони беруть участь у презентації антигену лімфоцитам при формуванні специфічного імунітету, є клітинами «підтримки» для лімфоцитів, виділяючи розчинні фактори. Однак, зазвичай АМ знаходяться в не активованому стані.

Зміст макрофагів у БАЛ, тканини легені, індукованої мокроти у хворих на ХОЗЛ в 5-10 разів більше порівняно зі здоровими особами, що грає важливу роль в запаленні, сприяючи вивільненню більшого числа протеолітичних ферментів (еластази, колагенази, металопротеїназ).

Найбільше число макрофагів виявляють в зонах з найбільш вираженою емфіземою. За даними Retamales 1, число макрофагів в паренхімі легень пацієнтів, які страждають емфіземою, в 25 разів перевищує число макрофагів у тканини і альвеолярному просторі, отриманих від «здорових» курців [11].

Є дані про те, що рівень макрофагів і Т- лімфоцитів в міжальвеолярних перегородках безпосередньо пов'язаний зі ступенем легеневої деструкції. При вдиханні сигаретного диму та інших іритантів альвеолярні макрофаги активуються і починають виробляти еластолітичних ферменти, такі як: металопротеїнази 2, 9, 12, катепсина К, L, S і сприяють секреції нейтрофільної еластази. Ці ферменти руйнують сполучно – тканинний каркас паренхіми легень, стимулюють секрецію слизу, і в кінцевому підсумку, призводять до емфіземи.

Спочатку, альвеолярні макрофаги хворих на ХОЗЛ секретують більшу кількість запальних білків і мають велику еластолітичних активність, ніж «здорові» курці, а згодом це посилюється впливом сигаретного диму.

Найбільш вивченим еластолітичних ферментом, що виробляється альвеолярними макрофагами при ХОЗЛ, є матриксна металопротеїнази - 9, вироблення якої (як і багатьох інших медіаторів запалення) регулюється ядерним фактором – кВ. Цікавий той факт, що у хворих на ХОЗЛ кортикостероїди не здатні пригнічувати запалення, викликане цито-і. *In vitro* вивільнення макрофагами ІЛ- 8, металопротеїнази 9 і ФНП - α у здорових людей і «здорових» курців інгібується кортикостероїдами, тоді як у хворих на ХОЗЛ такий ефект не спостерігається.

У деяких пацієнтів може спостерігатися також збільшення числа еозинофілів, особливо в період загострення .Однак переконливих даних про роль еозинофілів в запаленні при ХОЗЛ не отримано [12].

Епітеліальні клітини дихальних шляхів теж є джерелом медіаторів запалення і протеаз при ХОЗЛ. Активація епітеліальних клітин відбувається під дією сигаретного диму, в результаті цього вивільняється ряд медіаторів запалення, в першу чергу, ФНП- α та ІЛ – 8.

Крім цього, епітеліальні клітини вважаються основним джерелом ТФР - β 1 - Хемокін, що сприяє розвитку локальних фіброзів. Часто у хворих на хронічний бронхіт та ХОЗЛ зустрічається плоскоклітинна метаплазія дихального епітелію, що може надалі призводити до раку легені .

Запальний процес може тривати навіть після того, як пацієнт відмовився від куріння. Механізм, що викликає продовження такого процесу за відсутності провокуючих факторів, мало вивчений [13].

1.2.2 Оксидативний стрес

Оксидативний стрес є однією з важливих складових ХОЗЛ. У курців та пацієнтів з ХОЗЛ виявлено підвищення рівня різних маркерів оксидативного стресу в легенях, у видихуваному повітрі, в конденсаті повітря, що видихається і в сечі.

Найбільш значущими з них є: пероксид водню, оксид азоту та продукти перекисного окислення ліпідів (ізопростан F2 α -III). Оксидативний стрес, тобто виділення в повітроносних шляхах непомірно великої кількості вільних радикалів, володіє потужною пошкоджуючою дією на всі структурні компоненти легенів, призводячи до необоротних змін дихальних шляхів, легеневої паренхіми, судин легенів. Оксидативний стрес бере участь у патогенезі ХОЗЛ за рахунок окислення різних біологічних молекул (в першу чергу, фосфоліпідів, білків і ДНК), пошкодження позаклітинного матриксу, інактивації захисних властивостей основних антиоксидантних систем (або активації протеїназ), а також шляхом впливу на генну експресію активації гістонів ацилювання (або внаслідок активації фактора транскрипції даного процесу (тобто вплив на ядерний фактор- $k\beta$ – NF- $k\beta$) [14].

Зміна структури протеїнів, викликане оксидантами, призводить до порушення імунної відповіді, контрактильних властивостей гладкої мускулатури бронхів, стимуляції вироблення секрету, активації тучних клітин, підвищення проникності легеневих судин і інактивації інгібіторів протеїназ [15].

Куріння (і інші можливі фактори ризику розвитку ХОЗЛ), а також сам запальний процес можуть призвести до розвитку оксидативного стресу, який, з одного боку, змушує запальні клітини (макрофаги, нейтрофіли) звільняти різні протеїнази, а з іншого боку, пригнічує функцію активності антипротеїназ за рахунок окислення. Тривале куріння призводить до міграції нейтрофілів і макрофагів в дихальні шляхи, у тому числі в міжальвеолярні перегородки, причому число клітин взаємопов'язано зі ступенем вираженості емфіземи [16].

У рідині бронхоальвеолярного лаважу у курців виявляються значно більші концентрації нейтрофільної еластази, ніж у не курців . В цілому число запальних клітин у хворих з тяжкою емфіземою в 10 разів більше, ніж у здорових легень. Причому така картина спостерігається навіть у хворих, які припинили куріння .

Передбачається, що в даному випадку роль хемоаттрактантів нейтрофілів і макрофагів беруть на себе продукти деградації еластину та інших компонентів екстрацеллюлярного матриксу.

Таким чином, формується один з порочних кіл патогенезу емфіземи, навіть у відсутність такого тригера як тютюновий дим [17].

1.2.3 Роль протеазно-антипротеазного статусу, цитокінів, фактору росту

Провідне місце в патогенезі ХОЗЛ займає дисбаланс у системі протеоліз - антипротеоліз. Він виникає в результаті підвищеної продукції або збільшення активності протеїназ, а також інактивації або зниженою продукції антипротеїназ.

Основними групами протеаз, які беруть участь у патогенезі ХОЗЛ, є серинові, цистеїнові, а також матриксні металопротеїнази (ММП) (табл.1.2.3.1). Серинові протеази містять у своєму активному центрі амінокислоту серин, цистеїнові - цистеїн, а матриксні металопротеїнази - цинк. Джерелами протеаз в легенях служать безпосередні учасники запалення - макрофаги і нейтрофіли, і в деякій мірі - бронхіальний епітелій [18].

Таблиця 1.2.3.1

Протеази – учасники патогенеза ХОЗЛ

<i>Серинові протеази</i>	<i>Цистеїнові протеази</i>	<i>Матриксні металопротеїнази</i>
Нейтрофільна еластаза	Катепсин В	ММП-1 (колагеназа)
Катепсин G	Катепсин К	ММП-3 (стромолізін)
Протеїназа 3	Катепсин L	ММП -7 (матрилізін)
	Катепсин S	ММП -9 (желатиназа В)
		ММП - 12 (макрофагальна металоеластаза)

Найбільш вивченою сериною протеазою є нейтрофільна еластаза (НЕ).

НЕ концентрується в азурофільних цитоплазматичних гранулах поліморфно-ядерних лейкоцитів (ПЯЛ). Синтез НЕ відбувається на стадії зростання гранулоцита, а в кровотік надходять клітини з уже готовими ферментами. Найбільше кількість НЕ міститься в ПЯЛ (1-2 пікограма), яким протеаза зобов'язана своїм ім'ям, кожен з них містить близько 400 гранул, наповнених еластазою [19]. Незначні концентрації визначаються в моноцитах і Т-лімфоцитах. Таким чином, загальна кількість НЕ, готової до реалізації свого потенціалу, в клітинах циркулюючої крові вельми велика, що визначає значну роль НЕ в тяжких запальних реакціях, таких як сепсис і гострий респіраторний дистрес- синдром (ГРДС).

Ген, відповідальний за синтез НЕ, розташований в периферійному локусі 19 хромосоми разом з іншими генами серинових протеаз - азурицидіна і протеїнази 3. НЕ є потужним індуктором секреції слизу і гіперплазії слизових залоз.

Вона також виступає як активний компонент інфекційного захисту, беручи участь у розщепленні білкових компонентів бактеріальної стінки. Виділення НЕ з нейтрофілів в екстрацелюлярний простір відбувається під впливом цитокінів (ФНП- α , ІЛ- 8), ліпополісахаридів, фрагментів бактеріальної стінки [20].

НЕ бере участь у природній деградації матриксних білків - еластину, колагену, фібронектину, ламініна, протеогліканів. Крім того, НЕ розщеплює багато розчинні протеїни - імуноглобуліни, фактори коагуляції, компоненти комплементу і багато протеазних інгібіторів, в тому числі ААТ [21].

Дуже важливим видається значення НЕ як регулятора запалення, причому в різних ситуаціях вона може виступати як запальний, так і запальний агент. Відома літична активність НЕ в відношенні інтерлейкінів ІВ, 2, 6; ФНП – α . Описана здатність НЕ *in vitro* блокувати І і 3 рецептори комплементу, що знижує міграцію Т- лімфоцитів і нейтрофілів у вогнище запалення, пригнічує їх адгезивні властивості. НЕ розщеплює рецептори ліпополісахаридів (ЛПС) CD-14, що призводить до зменшення екскреції ІЛ- 8 і ФНП - α у відповідь на ЛПС

стимуляцію . Як відомо, ЛПС є головними компонентами бактеріальної стінки [22].

Таким чином, НЕ знижує запальну відповідь на впровадження мікроорганізмів. Схожу дію НЕ описано відносно фосфатиділсеринових рецепторів макрофагів, відповідальних за видалення загиблих в зоні запалення клітин шляхом запуску фагоцитарних механізмів. Зокрема, такі ефекти спостерігаються у хворих на муковісцидоз і бронхоектазами.

Таким чином, НЕ може виступати чинником гальмування фагоцитозу. Ще однією описаною запальною властивістю НЕ є її здатність зв'язувати рецептор CR3, лігандами якого є фібриноген і молекула міжклітинної адгезії - 1 (ICAM-1). Виступаючи як їх конкурент, НЕ перешкоджає адгезії нейтрофілів до поверхні ендотелію та міграції в тканини [23].

Протилежними, описаним вище запальну ефектам НЕ, є її здатність посилювати запальні реакції. М. Bedard і співавт. описали індукуючий вплив НЕ на продукцію ІЛ - 6, ІЛ- 8, колоностимулюючого фактора. Взаємодіючи з ААТ, НЕ фрагментує останній на хемоаттрактанти нейтрофілів, збільшуючи приплив останніх до місця реакції . Серинові протеази, насамперед НЕ, вносять свій внесок і в деградацію сурфактантного протеїну-А – кофактора місцевого запального і антимікробного захисту.

Відома стимулююча активність НЕ на продукцію бронхіального секрету і здатність пригнічувати циліарну активність епітелію [24].

Інактивація НЕ здійснюється переважно α_1 - антитрипсином і частково α_2 -макроглобуліном, а також менш вивченими секреторним лейкоцитарним протеазним інгібітором, елафіном і егліном С, що належать до сімейства серпінов (від *serine protease inhibitor*).

Незважаючи на значні антипротеазні резерви (крім випадків дефіциту ААТ), наявні в будь-якому організмі, існують механізми, що допомагають нейтрофілам реалізувати свій деструктивний потенціал.

По-перше, нейтрофіли здатні створювати навколо себе так зване «робочий захищений простір », недоступне для інгібіторів.

По-друге, нейтрофіли виділяють оксиданти, окислюють активний центр ААТ, роблячи його функціонально неактивним.

По-третє, зв'язавшись з еластином екстрацелюлярного матриксу, НЕ стає невразливою для серпінів [25].

Надлишкова продукція нейтрофільної еластази, або неможливість її адекватного інгібування спостерігається при цілому ряді захворювань легенів, з яких найбільш значимими є емфізема і муковісцидоз. Активно вивчається дисбаланс у системі протеоліз - антипротеоліз при бронхіальній астмі та ГРДС.

Важливим для розуміння ролі НЕ представляється її дію відносно епітелію та ендотелію. Ряд робіт показали стійкість епітеліальних клітин до цитотоксичної дії НЕ. Інша картина спостерігалася в експериментах з ендотелієм. Ендотеліальні клітини дрібних судин піддавалися лізису як після дегрануляції нейтрофілів під впливом ЛПС - стимуляції, так і при ізольованому контакті з НЕ. Цей ефект нівелювався в присутності достатньої кількості ААТ. НЕ також може погіршувати міжендотеліальні зв'язки, розщеплюючи поверхневі протеїни. Ендотеліальна травма в результаті дії НЕ, може пояснювати редукцію капілярного русла, як патогенетичний механізм легеневої емфіземи, і збільшення судинної проникності при гострому респіраторному дистрес- синдромі [26].

Найбільш вивчена роль НЕ в розвитку емфіземи як результату розщеплення еластину екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) легеневої паренхіми. Крім хворих з важким дефіцитом ААТ, у яких надлишок НЕ патогенетично очевидний, доведено, що у більшості курців з нормальним рівнем ААТ, втрачається його антипротеазна активність. В основі інактивації ААТ лежить окислення метіоніну (положення 351 і 358) в активному центрі молекули інгібітора в результаті хронічного впливу тютюнового диму, що містить оксиданти, а також надлишкового утворення пероксиду водню у хворих на ХОЗЛ. У деградацію альвеолярних стінок при емфіземі крім НЕ залучені і інші групи протеаз, насамперед ММП, що є продуктом нейтрофілів (ММП - 8, ММП - 9) і макрофагів (ММП - 1, 2, 3, 7, 9, 12). Однак, на відміну від серинових протеаз, ММП виділяються у міжклітинний простір в неактивній формі. Для реалізації

свого літичного потенціалу дані протеази повинні бути активовані, і індуктором їх активності виступає НЕ. У свою чергу ММП пригнічують активність ААТ, надаючи НЕ більшу свободу. Таким чином, крім прямого еластолітичних ефекту, НЕ опосередковано впливає і на деструкцію інших компонентів ЕЦМ - колагену і желатину металопротеїнази [27].

У систему антипротеїназ, яка бере участь у патогенезі ХОЗЛ, входять ААТ, секреторні інгібітори лейкопротеїнази і тканинні інгібітори ММП. Джерела і фізіологічні мети інгібіторів протеаз представлені в табл. 1.2.3.2.

Таблиця 1.2.3.2

Інгібітори протеаз в легенях

Запальні інгібітори	Джерело	Фізіологічна мета
α_1 -антитрипсин	Сироватка крові (гепатоцити), бронхіальний епітелій, макрофаги	Нейтрофільна еластаза, протеїназа 3 катепсину G
α_1 -антихімотрипсин	Сироватка крові (гепатоцити)	Катепсин G
α_2 -макроглобулін	Сироватка крові (гепатоцити)	Цистеїнові протеїнази, Нейтрофільна еластаза
Секреторний лейкопротеазний	Тканинні макрофаги	Серинові протеази
Цистатини А, С, S	Макрофаги	Цистеїнові протеази
Тканинні інгібітори ММП тип 1,2	Альвеолярні і тканинні макрофаги	Металопротеїнази

ААТ – це низькомолекулярний білок, складається з 394 амінокислот і 3 карбогідратних ланцюжків, що відноситься до групи серпінів - інгібіторів серинових протеаз. Він синтезується і секретується ендоплазматичним ретикулоном гепатоцитів, меншою мірою макрофагами і бронхіальним

епітелієм. ААТ володіє широким спектром антипротеазної активності, що включає придушення протеїнази 3, катепсина G, активатора плазминогену, трипсину та ін. Однак, головною його фізіологічної метою є інгібування НЕ. Неможливість ААТ нейтралізувати надлишкову кількість НЕ призводить до пошкодження еластичного каркаса легенів і розвитку емфіземи. Такі ж механізми передбачаються і при дисбалансі в інших групах протеаз - антипротеаз.

ААТ володіє також запальними властивостями. Механізми його запальних, як і протективних, ефектів пов'язують з інгібуванням НЕ. Встановлено, що НЕ руйнує не тільки легеневу паренхіму, а й фосфатиділсерінові рецептори, відповідальні за видалення загиблих в зоні запалення клітин шляхом запуску фагоцитарних механізмів. Зокрема, такі ефекти спостерігаються у хворих на муковісцидоз і бронхоектазами. Нейтралізуючи НЕ, ААТ, ймовірно, сприяє поліпшенню фагоцитозу [28].

Дуже важливим видається не тільки абсолютний дефіцит ААТ, але і втрата його антиеластазної активності при збереженні нормальної концентрації ферменту. Визначена головна причина функціональної недостатності ААТ. В її основі лежить окислення метіоніну (положення 351 і 358) в активному центрі молекули ААТ в результаті хронічного впливу тютюнового диму, що містить оксиданти, а також надлишкове утворення пероксиду водню у хворих на ХОЗЛ [29]. Ймовірно, саме триваючим оксидативним стресом пояснюється знижена активність ААТ у пацієнтів, які припинили куріння, на пізніх стадіях ХОЗЛ.

Крім окислення, серйозним проявом поліморфізму молекули ААТ є феномен його полімеризації у хворих з PiZZ - фенотипом. Полімерні форми ААТ характеризуються великою молекулярною вагою, гіршою розчинністю, схильністю до агрегації і низькою функціональною активністю відносно своєї фізіологічної мети - НЕ, але головне - вони є самостійними хемоаттрактантами нейтрофілами. Утворення і надмірне накопичення полімерів ААТ в гепатоцитах у хворих PiZZ - дефіцитом ААТ призводить до міграції нейтрофілів в тканину печінки з її наступним пошкодженням і розвитком гепатитів та цирозів в

дитячому віці. Подібні процеси, ймовірно, відбуваються і в легеневій тканині, причому полімери ААТ можуть синтезуватися всередині легень. Про це свідчать факти виявлення полімерних форм ААТ в БАЛ у хворих з PiZZ - фенотипом, які перенесли трансплантацію печінки [30]. Мабуть, хемотоксичні властивості полімерів ААТ відносно нейтрофілів можна пояснити розвиток емфіземи в осіб з PiZZ - фенотипом без супутніх факторів хронічно інгаляційного пошкодження і легневих інфекцій.

За останні роки було зроблено великий крок вперед - виявлений і вивчений ген, що відповідає за синтез ААТ. Ген, що кодує синтез ААТ, володіє вираженим поліморфізмом, до середини 2015 року в міжнародній базі даних геному людини зафіксовано 186 його мутацій. У результаті мутацій можуть порушуватися синтез, секреція і функціональна активність ААТ [31].

В даний час встановлено зв'язок між дефіцитом ААТ і трьома захворюваннями органів дихання: емфіземою легень, бронхіальну астму та бронхоектазами. Безумовним фактором ризику розвитку емфіземи в осіб з дефіцитом ААТ є куріння. Так, наприклад, середня тривалість життя курців з ZZ - фенотипом приблизно на 10 років коротше, в порівнянні з некурящими, а середній вік появи першого клінічного симптому – задишки – становить 40 років, проти 52 років у некурящих, причому статеві відмінності не виявлені.

Підозра на наявність дефіциту ААТ повинно виникати при клінічно вираженій емфіземі у осіб 45 років і молодше ; при розвитку її в відсутність факторів ризику (провокуючих факторів) ; при наявності бронхоектазів неясної етіології або обтяженої спадковості по бронхо-легневих захворювань.

Незважаючи на численні докази зв'язку ХОЗЛ з дефіцитом ААТ, поширеність цього генетичного дефекту серед хворих на ХОЗЛ не настільки висока, як можна було б очікувати. У дослідженні серед 965 пацієнтів з ХОЗЛ було всього 8 % дефіцитних по ААТ з PiZZ - фенотипом і 1,9% PiZZ - гомозигот проти відповідно 2,94 і 0.04 % у контрольній групі. У більш ранніх роботах ці цифри ще нижчі. Скринінгове дослідження з визначення частоти дефіцитних алейних гена ААТ серед хворих на ХОЗЛ в Україні, виконане в середині 90 -х

років минулого століття, показало, що поширеність Z, S, I, P, F алелей в українській популяції (м. Київ) становить 3, 7 % [32].

Клінічні прояви ХОЗЛ у хворих з дефіцитом ААТ, особливо у курців, виникають рано - приблизно у 32-41 рік, рідко - у осіб молодше 25 років. За даними дослідження National Heart, Lung, and Blood Institute, проведеного за допомогою стандартизованого опитувальника, серед 1129 чоловік, які страждають важким дефіцитом ААТ. Було виявлено, що найчастішою скаргою є задишка при фізичному навантаженні - у 84% опитаних. Свистячі хрипи зафіксовані у 76%, кашель - у 42%, кашель з мокротою протягом як мінімум 3 тижнів у році відзначався у 50% респондентів.

Незважаючи на те, що клінічні прояви ХОЗЛ виникають в середньому лише у 60% людей, що страждають важким дефіцитом ААТ, ознаки емфіземи при проведенні комп'ютерної томографії високих вирішень (КТВВ) знаходять практично у всіх хворих старше 50 років [33].

Особливістю емфіземи при дефіциті ААТ є її панацінарна характер, в той час як для ХОЗЛ характерна центроацінарна емфізема. Ще однією специфічною рисою емфіземи у дефіцитних по ААТ хворих є ураження верхніх і нижніх відділів легень, при цьому в останніх нерідко визначаються бульозні зміни.

Ураження бронхів при дефіциті ААТ зустрічається рідше, ніж емфізема, але все-таки досить типово для таких хворих при використанні КТВВ виявили бронхоектази в 43 % спостережень [34].

В даний час з'являється все більше даних про роль металопротеїназ у розвитку ХОЗЛ. ММП - відносяться до сімейства цинковмісних протеїназ і беруть участь в ремоделюванні екстрацелюлярного матриксу, регулюють роботу цитокінів, хемокінів і факторів росту [35]. ММП відносяться до типу протеолітичних ферментів, продукуються в неактивній формі, але активуються іншими протеолітичними ферментами, зокрема, НЕ. Існує близько 20 типів ММП ; які відрізняються за субстратної специфічності та механізмам активації, при цьому одні ММП здатні активувати інші ММП. Виробляються ММП ПЯЛ, альвеолярними макрофагами і епітеліальними клітинами дихальних шляхів [36].

Багатьма авторами показано взаємозв'язок між ММП - 1, ММП -9 і ММП - 12 та емфіземою. При дослідженні БАЛ і макрофагів в індукованому мокротинні, отриманих у хворих з емфіземою, виявлено значуще підвищення концентрації колагенази (ММП - 1) і ММП - 9 (інша її назва - желатинази Б). Також виявлено збільшення активності ММП -1 і ММП -9 в паренхімі легень пацієнтів з емфіземою. За даними Lim S.et al, (2019) альвеолярні макрофаги хворих на ХОЗЛ секретують більшу кількість ММП - 9, ніж альвеолярні макрофаги " здорових " курців і некурців. ММП - 9 і відношення ММП-9/ТІМП-1 підвищені в індукованому мокротинні, отриманої від хворих на ХОЗЛ [37]. Приблизно 80 % ММП -8 і ММП - 9 синтезовані нейтрофілами не піддавалося нейтралізації тканинними інгібіторами, що, можливо, і відіграє критичну роль у руйнуванні еластичного каркаса легень. Неселективні інгібітори ММП запобігають розвитку емфіземи, індукованої вдиханням сигаретного диму, в досліді на морських свинках. До селективних інгібіторів відноситься тканинний інгібітор металопротеїнази-1 (ТІМП -1) – глікопротеїд, секретований альвеолярними макрофагами у відповідь на запалення. Важливу роль у регуляції запальної та імунної відповіді відіграють хемокіни. Хемокіни - цитокіни спеціального призначення - вони привертають у вогнище запалення нейтрофіли з циркулюючої крові. Одним з представників хемокінів є ІЛ- 8 [38].

ІЛ- 8 (інша назва - МАР- 1) - пептид, є селективним хемоаттрактантом для ПЯЛ. Основними клітинами - продуцентами цього запального медіатора є епітеліальні клітини, макрофаги, ПЯЛ, фібробласти, проте основне джерело ІЛ- 8 при ХОЗЛ до кінця не вивчений. ІЛ- 8 не депонується у клітинах, а синтезується імпульсивно «по запиту», починаючи з транскрипції мРНК цитокіна з відповідного гена. Епітеліальні клітини дихальних шляхів секретують ІЛ- 8 у відповідь на вплив деяких стимулів, таких як ФНП- α , ІЛ-1, продукти бактерій, ЛПС, віруси, оксидативний стрес, сигаретний дим. Секреція ІЛ- 8 також регулюється транскрипційними факторами, наприклад, NF- κ B. Наявність ММП - 9 призводить до посилення секреції ІЛ- 8 [39].

Рівень ІЛ-8 значно підвищений в індукованому мокротинні, БАЛ, отриманих від хворих на ХОЗЛ, і має пряму залежність з числом . За даними Woolhouse I.S. et al. концентрація ІЛ- 8 підвищена у пацієнтів з емфіземою, що розвилася в результаті дефіциту ААТ. Крім того показано, що рівень ІЛ- 8 у курців з емфіземою значно вище, ніж у курців, які не мають обструктивних порушень, тоді як відмінностей за рівнем інших хемокінів в цих групах не було виявлено. Концентрації ІЛ- 8 також підвищені у пацієнтів ХОЗЛ, які зазнали госпіталізації та безпосередньо залежить від слабкості скелетних м'язів у цих хворих [40].

ФНП- α - представник цитокінів, який бере участь у хронічному запаленні при ХОЗЛ. Його молекула складається з 157 амінокислотних залишків. Клітинами - продуцентами є активовані макрофаги, ПЯЛ, моноцити, гладкі клітини. Локальні ефекти ФНП- α полягають у створенні вогнища місцевого запалення в бар'єрних тканинах при впровадженні в них патогена: поверхня ендотелію активується таким чином, що ініціює згортання крові в судинах, не допускаючи цим проникнення патогена в системну циркуляцію.

ФНП- α у відповідних невеликих дозах є важливим медіатором захисної реакції організму при бактеріальній, паразитарній та вірусній інфекції . Також він є фізіологічним активатором апоптозу. До системних ефектів ФНП- α відносяться: системна вазодилатація, підвищення проникності судин, ДВС-синдром. ФНП- α стимулює біосинтез і секрецію ІЛ- 1 та ІЛ - 6, індукуючи тим самим біосинтез білків гострої фази печінки.

Механізм дії ФНП- α при ХОЗЛ полягає в активації епітеліальних клітин, моноцитів, макрофагів і нейтрофілів, що сприяє вивільненню НЕ і ММП -9 і, як наслідок, до розвитку емфіземи. Також ФНП- α інгібує ліпополісахариди лігази, приводячи до кахексії і зниження загальної активності хворого. Ряд патофізіологічних досліджень з використанням антитіл, здатних нейтралізувати дію ФНП- α , підтвердили провідну роль ФНП- α у виникненні токсичного шоку і сепсису . Високі концентрації ФНП- α виявлені в мокроті хворих на ХОЗЛ, особливо в період загострення . У сироватці крові рівень ФНП- α підвищений у

хворих з прогресуючим зниженням ваги, що свідчить про можливу роль ФНП- α в розвитку. ФНП- α інгібує експресію білків скелетної мускулатури шляхом активації NF- κ B . Враховуючи ефекти ФНП- α , можна припустити, що інгібування цього цитокіна може знизити як вираженість кахексії, так і ступінь запалення [41].

Зміни в дихальних шляхах і легеневій паренхімі при хронічному запаленні також пов'язані з вивільненням деяких факторів росту, є індукторами клітинної проліферації і фіброзу [42].

Трансформуючий фактор росту- β (ТФР- β) - поліпептид, що складається з 112 амінокислотних залишків. Він має 3 ізомери: ТФР- β 1, ТФР- β 2, ТФР- β 3 і виробляється активованими моноцитами, Т- лімфоцитами, хондроцитами. Біологічні ефекти ТФР - β різні при дії на різні клітини - мішені. ТФР - β індукуює синтез білків. Міжклітинної матриксу - колагенів, індукуює на клітинах експресію рецепторів для міжклітинної матриксу, In vivo ТФР- β сприяє зростанню кровоносних судин (ангіогенезу) при регенерації і репарації тканин. Його вплив на лімфоцити і моноцити протилежно: ТФР - β є найсильнішим інгібітором проліферації лімфоцитів, інгібує функціональне дозрівання цитотоксичних Т-лімфоцитів, інгібує активацію макрофагів і ПЯЛ, стимулює проліферацію фібробластів. Виключення з роботи гена ТФР - β стимулює запальні процеси, що призводять до смерті . Підвищений рівень ТФР - β виявлено у моноцитах, альвеолярних макрофагах і тканини легені у хворих на ХОЗЛ .ТФР - β секретується в неактивному формі і активується ММП -9 . Він сприяє утворенню тканинного фактора росту колагену, можливий результат дії якого – фіброз легень [43].

Ендотеліальний фактор росту (ЕФР) – найважливіший регулятор утворення та розвитку судинного русла. Він є потужним мітогеном клітин ендотелію судин, викликає міграцію клітин ендотелію, їх інвазію в колагеновий гель і утворення нових судин [44]. ЕФР відіграє провідну роль в ремоделюванні легневих судин у хворих, які страждають важкою ХОЗЛ. Підвищений рівень ЕФР виявлений в судинах легенів пацієнтів, які страждають на ХОЗЛ легкого та

середнього ступеня тяжкості, однак у хворих важкої ХОЗЛ з емфіземою рівень ЕФР знижений. Інгібування рецептора ЕФР в досліді з мишами призводить до апоптозу альвеолоцитів і, як наслідок, до емфіземи . Цікаво, що концентрація ЕФР підвищена в індукованому мокротинні хворих на бронхіальну астму та хронічний бронхіт, але достовірно знижена у хворих на ХОЗЛ з емфіземою [45]. Альфа 2-макроглобулін (МГ) є глікопротеїном з молекулярною масою від 720 000 до 820 000 за даними різних авторів. Синтез і секреція МГ здійснюються в основному гепатоцитами, лімфоцитами, моноцитами і макрофагами . В силу позитивного впливу естрогенів на синтез альфа2 - макроглобуліну концентрація його у жінок приблизно на 20 % більше, ніж у чоловіків. МГ є одним з найважливіших інгібіторів протеїназ, регулюючи активність різних протеолітичних ферментів крові та тканин . Біологічна роль МГ в більшості пов'язана з його антипротеїназною активністю: МГ є одним з інгібіторів згортання, забезпечуючи близько 25 % антитромбінового потенціалу плазми крові. Він видаляє активовані ферменти, повністю пригнічує біологічну активність калікреїну плазми [46].

Таким чином, існують різноманітні механізми патогенезу ХОЗЛ, що включають в себе процеси запалення, протеолізу, антипротеаліз, ангіогенезу, регенерації, фіброгенеза, які потребують подальшого вивчення [47].

ГЛАВА 2.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження було проведено на базі Запорізької обласної клінічної лікарні (пульмонологічне відділення).

2.1. Дизайн дослідження.

Критерії включення:

Обов'язковими клінічними та функціональними критеріями для включення хворих у дослідження були:

1. Підтверджений діагноз ХОЗЛ (ОФВ1/ФЖЕЛ < 70 %)
2. Вік 40 - 75 років
3. Фаза стабільного перебігу (не менше 4 -х тижнів після завершення попереднього загострення)
4. ІКЧ > 10 пачка / років
5. Здатність хворого виконувати необхідні процедури, пов'язані з дослідженням

Критерії виключення :

1. Супутні хвороби органів дихання (рак, туберкульоз, бронхіальна астма, пневмонія, вади розвитку легень тощо)
2. Гострі або загострення хронічних запальних захворювань інших органів і систем
3. Прийом системних глюкокортикостероїдів
4. Злоякісні новоутворення будь-якої локалізації
5. Протипоказання до променевого навантаженні

Стадії ХОЗЛ:

Були визначені відповідно з Глобальною ініціативою по хронічній обструктивної хвороби легень (GOLD) перегляду 2022 року.

Стадія 0 (підвищений ризик розвитку хвороби): хронічний кашель і продукція мокротиння; присутність в анамнезі факторів ризику. Функція легень не змінена.

Стадія 1 (легкий перебіг): $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70 \%$; $ОФВ_1 > 80 \%$ від належних величин.

Стадія 2 (середньотяжкий перебіг): $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70 \%$; $50 \% < ОФВ_1 < 80 \%$ від належних величин.

Стадія 3 (тяжкий перебіг): $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70 \%$; $30 \% < ОФВ_1 < 50 \%$ від належних величин.

Стадія 4 (вкрай тяжкий перебіг): $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70 \%$; $ОФВ_1 < 30 \%$ від належних величин.

Всі розрахункові величини оцінювалися через 30 хв після інгаляції 400 мкг сальбутамолу у формі дозованого аерозолю через спейсер.

Належні величини визначалися автоматично при введенні в програму статі, віку, росту і маси тіла пацієнта.

2.2. Методи дослідження.

2.2.1. Загальноклінічне обстеження.

Загальноклінічне обстеження полягало в опитуванні хворого (скарги, анамнез), отриманні фізикальних даних (огляд, аускультация). Для оцінки клінічних симптомів використовувалася бальна система, яка являє собою метод уніфікації якісних показників і переведення їх на математичну мову для зручності порівняння інтенсивності однорідних ознак і статистичної обробки.

Оцінка клінічного статусу:

Проводили вимірювання зросту, ваги, ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)

Оцінювали кашель в балах (0 - немає кашлю, 1 - кашель, що не порушує денної активності і сну, 2 - кашель, що обмежує денну активність і сон, 3 - безперервний кашель, який не дозволяє виконувати звичайні навантаження).

Суб'єктивний рівень задишки оцінювався пацієнтом самостійно за модифікованою 10 - бальною шкалою Борга (Borg, 1982). Дана шкала включає в себе словесні описи відчуттів диспное, які розташовані на нерівних відстанях один від одного і відповідають певному числу балів (0 балів - немає задишки до 10 балів - нестерпна задишка, ядуха) [48].

2.2.2. Функціональна діагностика

Спірометрія. Дослідження проводилося шляхом аналізу кривої «потік-об'єм» на комп'ютерному аналізаторі Flowscreen (Erich Jaeger, Німеччина). Оцінювалися такі параметри: FEV1 – обсяг форсованого видиху за 1-у секунду, FVC - форсована життєва ємкість легень, FEV1/FVC - індекс Тіффно).

Бодіплетізмографія. Дослідження проводилося на апараті Master Screen Body (Erich Jaeger, Німеччина). Досліджувалися наступні параметри (VC- життєва ємкість легень, IC - ємність вдиху, TLC - загальна ємність легень, RV - залишковий об'єм легенів).

Визначення дифузійної здатності легень проводилося на апараті MasterScreen Body фірми Jaeger, Німеччина. Досліджувалися наступні показники: DLCO - дифузійна здатність легень, DLCO/VA - відношення дифузійної здатності легень до альвеолярному обсягом [49].

Визначення інспіраторного зусилля дихальної мускулатури неінвазивним методом. Дослідження проводилося на апараті MasterScreen Body (Erich Jaeger, Німеччина). Досліджувалися наступні показники: P_{01} - оцінка інспіраторної активності дихального центру. $P_{I_{max}}$ - максимальна пікова швидкість вдиху, $P_{E_{max}}$ - максимальна пікова швидкість видиху.

Тест з 6-хвилинною ходьбою проводився у відповідності зі стандартним протоколом за допомогою пульсоксиметра фірми Medaid - 305 (США). Пацієнт повинен був пройти за вимірюваним коридору в своєму власному темпі, намагаючись пройти максимальну відстань протягом 6 хвилин (Enright, 1998). До і після проведення тесту визначалися відстань, пройдену пацієнтом, сатурація крові киснем, частота серцевих скорочень і частота дихання.

Неінвазивна оцінка гемодинаміки проводилась методом ЕХО-КГ з доплерографією на ультразвуковому аналізаторі Vivid - 7 («General Electric», США). Оцінювалося систолічний тиск в легеневій артерії (СТЛА) в мм рт ст [50].

2.2.3. Рентгенологічні методи дослідження.

Спіральна комп'ютерна томографія виконувалася з використанням напівавтоматичного денситометричного аналізу легеневої тканини Pulmo CT (Siemens ®) на комп'ютерному томографі Somatom Emotion фірми Siemens, Німеччина. При проведенні КТ визначалися: форма і розподіл емфіземи, кількість легеневої тканини в діапазоні щільності від - 950 до - 1000 ед. Х (ЛТ - 950), денситометричний індекс емфіземи (ДІЕ), розрахований як відношення розрахованої ЛТ - 950 до гранично допустимим ЛТ - 950. Референс значення гранично допустимої кількості легеневої тканини в діапазоні - 950 до - 1000 ед. Х становили: у віці до 50 років для жінок 1,7 %, для чоловіків 1,9 %; віком від 50 до 60 років - для жінок 2,5 %; для чоловіків 3,5 %; у віці старше 60 років для жінок 3,5 %, для чоловіків - 5 %. Зазначені значення були введені в програму і враховувалися автоматично [51].

2.2.4. Лабораторні та імунологічні методи

Газовий склад артеріальної крові проводився експрес-методом на автоматичному аналізаторі RapidLab - 348 фірми Bayer, Німеччина. Забір крові для аналізу здійснювався шляхом пункції променевої артерії гепаринизованим шприцом. Визначалися наступні показники: рН, рO₂, рCO₂, HCO₃.

Визначення рівня альфа-1-антитрипсину і альфа-2-макроглобуліну в сироватці крові методом нефелометрії. В основі нефелометричного способу детекції альфа-1-антитрипсину і альфа-2-макроглобуліну лежить імунохімічна реакція, при якій білок сироватки формує імунні комплекси зі специфічним антитілом. Цей комплекс розсіюється пучком світла, що проходить через зразок. Інтенсивність розсіювання на довжині хвилі 840 нм пропорційна концентрації найбільш поширеного білка у зразку. Результат оцінюється в порівнянні з відомою стандартною концентрацією. Дослідження проводилося за допомогою нефелометрії BN ProSpec фірми DADE BEHRING, США – Німеччина [52].

Для визначення активності HE, ММП-9, ТІМП-1, ІЛ-8, TNF- α , TGF- β використовувалися набори фірми BIOSOURCE (США). В основі дослідження лежить метод подвійного («sandwich») формату. У кожен лунку стандартної

плашки (96 лунок), попередньо оброблену анти-ТІМП-1-антитілами додається розчин розріджувача, потім по 100 мл стандарту, контролю та досліджуваної сироватки крові. Лунки накриваються захисною плівкою і інкубуються протягом 2 годин при кімнатній температурі в горизонтальній орбітальному шейкері, встановленому на 500 ± 50 rpm. У разі наявності шуканого медіатора запалення – він буде зв'язуватися зі стінкою лунки, а інші компоненти сироватки видаляються за допомогою методів 4-х кратної аспірації і промивання на апараті Tecan Columbus Washer, Австрія. Потім в кожен лунку додається пероксидаза, мічена антитілами до медіатора запалення і проводиться повторна інкубація протягом 1 години при кімнатній температурі в горизонтальному шейкері з подальшими процедурами аспірації і промивання. Кількість зв'язаної пероксидази визначається додаванням субстрату – тетраметілбензидіна «ready to use». Інкубація протягом 30 хвилин. Реакція зупиняється шляхом додавання кислотного розчину (сірчистої кислоти) і колір фарбування зчитується при довжині хвилі 450 нм в плащі вертикального фотометра Tecan Sunrise, Австрія протягом 30 хвилин. Концентрація медіатора запалення визначається методом інтерполяції зі стандартної кривої [53].

2.3 Загальна характеристика пацієнтів.

Загальне число, що брали участь в дослідженні, склало 41 осіб. З них у першу групу було включено 32 хворих на ХОЗЛ (підтвердженими даними анамнезу, клінічною картиною, рентгенологічними, функціональними методами діагностики) легкого і середнього ступеня тяжкості захворювання в стадії стабільного перебігу. Другу групу (контрольну) склали 9 хворих – курці (стаж куріння не більше 10 років), не страждаючі ХОЗЛ (представлено в таблиці 2.3.1).

Всі хворі перебували на амбулаторному лікуванні. Серед них 28 чоловіків (87,5 %), 4 жінки (12,5 %).

Середній вік хворих склав $60,61 \pm 8,07$ року (47-72 року).

Курцями були 25 хворих (78,1 %), з них 23 чоловіки і 2 жінок. Екс-курці – 7 пацієнтів (21,9 %). Індекс курця в середньому склав $36,39 \pm 20,73$ пачка/років.

Розподіл хворих за стадіями ХОЗЛ було наступним: 1 стадія – 6 хворих (18,75 %), 2 стадія – 14 хворих (43,75 %), 3 стадія – 8 хворих (25 %), 4 стадія – 4 хворих (12,5 %) [54].

Таблиця 2.3.1

Характеристика хворих на ХОЗЛ та контрольної групи, включених до дослідження.

Признаки	Mean±SD	
	ХОЗЛ (n=32)	Курці (n=9)
Вік, років	60,9±8,3	56,7±7,6
Пол (м/ж)	28/4	9/0
ІКЧ (пачка/років)	39,9±18,8	7,2±1,6
ІМТ, кг/м ²	23,1 ±4,2	26±1,5
Задишка, по Borg (бали)	4,04±1,3	0
Кашель (бали)	3,6±0,8	1,7±0,3
ЧСС, мін ¹	87,1±13,6	84±8,7
SatO ₂ , %	95,1±2,4	97±1,9
FEV ₁ , % должн.	57,7±22,8	88,2±7,5
FVC, % должн.	88,8±20,7	96,3±3,8
FEV _i / FVC	50,7±14,8	89,8±6,8
VC, % должн.	90,2±18,7	98,2±4,2
IC, % должн.	85,1±21,9	94,3±3,1
СТЛА, мм рт. ст.	29,9±8,2	19,1±1,9
pH	7,47±0,02	7,41 ±0,4
PaO ₂ , мм рт.ст.	75,1±13,6	88,3±7,1
PaCO ₂ , мм рт.ст.	36,9±4,9	38,1 ±0,2

2.4 Статистична обробка результатів.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася з визначенням середніх значень отриманих показників (M) і стандартних відхилень ($\pm \sigma$). Всі чисельні дані представлені як $Mean \pm SD$. Достовірність відмінностей кількісних показників між групами у разі непараметричного розподілу визначали за допомогою критерію Mann-Whitney U-test. Кореляційну залежність розраховували за методом Спірмена. Довірчий інтервал $> 95\%$ приймався як статистично значимий. Відмінності вважалися статистично достовірними при $p < 0,05$. При аналізі сироваткових концентрацій біомаркерів встановлено їх непараметричне розподіл, дані представлені як медіана, 25-75 процентиля. Вся статистична обробка результатів проведена за допомогою пакета прикладних програм Statistica for Windows, Release 6.0 StatSoft, Inc [55].

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Рівень біомаркерів системного запалення в сироватці крові в групі хворих на ХОЗЛ і в контрольній групі.

Середні значення вихідних показників цитокінів (ІЛ- 8, ФНО- α), факторів росту (ЕФР, ТФР - β) і протеаз - антипротеаз (ММП - 9, ТІМП - 1, ААТ, НЕ, α 2макроглобулін) у сироватці крові в обох зазначених групах (представлені в табл. 3.1.1):

Таблиця 3.1.1

Концентрація біомаркерів системного запалення в сироватці крові в групі хворих на ХОЗЛ і в контрольній групі.

Показник	Median (25-75 percentile)	
	Хворі ХОЗЛ	Здорові курці
ІЛ-8, пг/мл	12,9 (11,1-16,4) ***	7,5 (6,2-9,8)
ФНО- α , пг/мл	6,8 (5,4-8,6)	6,5 (6,1-7,3)
ЕФР, пг/мл	122,2 (70,7-201,4)	103,2 (87,3-119,8)
ММП-9, нг/мл	329,4 (224,0-728,3)	264,1 (208,9-289,4)
ТІМП-1, нг/мл	557,4 (468,5-640,9)	573,8 (501,5-611,7)
ААТ, г/л	1,54 (1,33-1,8)	1,39 (1,38-1,44)
ТФР- β , нг/мл	1,42 (0,74-1,6)	1,15 (1,11-1,32)
НЕ, нг/мл	184,8 (117,1-465,5) *	115,9 (88,5-118,5)
ММП-9/ТІМП-1	0,56 (0,41-1,56)	0,75 (0,62-0,83)
НЕ/ААТ	120,5 (61,9-316,6)	79,5 (64,1-86,6)
α -2макроглобулін, г/л	1,36 (1,18-1,54)	1,51 (1,43-1,6)

Примітка: * - $p < 0.05$ ** - $p < 0,01$ *** - $p < 0,001$ порівняно зі здоровими курцями.

Обидві групи достовірно відрізнялися один від одного за значеннями ІЛ- 8 ($p < 0,001$) і НЕ ($p < 0,05$) більш ніж в 2 рази. Результати представлені (на рис. 3.1.1 та 3.1.2).

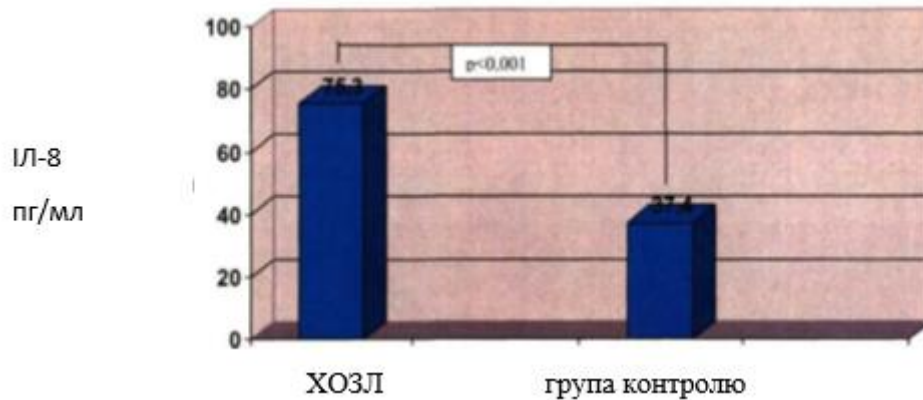


Рисунок 3.1.1 - Концентрація ІЛ – 8 у сироватці крові у групі ХОЗЛ и у групі порівняння.

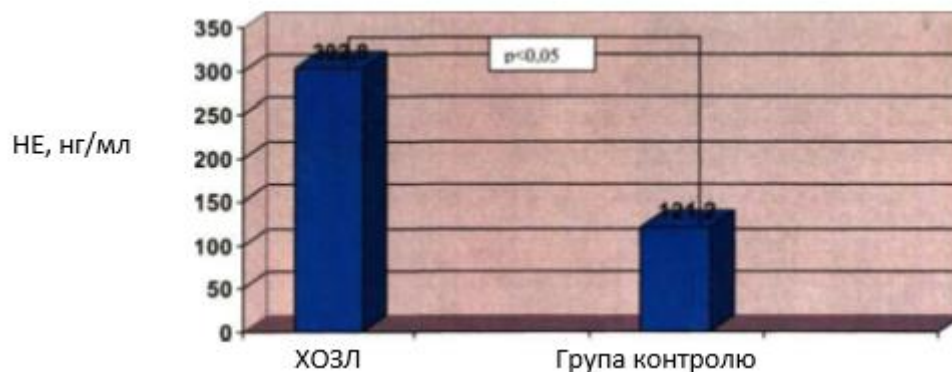


Рисунок 3.1.2 - Концентрація НЕ в сироватці крові в групі ХОЗЛ та в групі порівняння.

Також була виявлена тенденція до підвищення рівня ЕФР, ТФР- β , ММП-9 у сироватці крові хворих на ХОЗЛ, однак, вона не досягала статистично значущих величин.

3.1.1. Кореляційні взаємозв'язки системних біомаркерів в сироватці крові та клініко - функціональних показовий у хворих на ХОЗЛ.

При вивченні взаємозв'язків ІЛ-8 з функціональними показниками виявлені 5 достовірних кореляційних зв'язків, з яких 3 негативних зв'язка

(слабкої сили між ІЛ -8 і FEV1 %. Та помірної сили між ІЛ-8 і FVC%, СТЛА) і 2 позитивні слабкої сили кореляційні зв'язки між ІЛ-8 і RV%, RV/TLC.

При порівнянні взаємозв'язків ФНП- α з функціональними показниками виявлено 7 достовірних кореляційних зв'язків. Виявлений помірної сили негативний кореляційний взаємозв'язок між ФНП- α і СТЛА і слабкої сили прямий кореляційний взаємозв'язок ФНО- α із задишкою, негативні взаємозв'язку ФНП- α і FVC%, FEV1/ FVC.

Між ЕФР і функціональними показниками ми виявили 2 статистично значущі кореляційні взаємозв'язки : негативну слабкої сили між ЕФР і модифікованим індексом Тіффно, і позитивну помірної сили з ОЕЛ, а при порівнянні ТФР- β з функціональними показниками число кореляційних зв'язків збільшилася.

Виявлено кореляційні зв'язки між ММП-9/ТІМП-1 і дифузійної здатністю легень (DLCO SB, DLCO/ VA). Слабкої сили кореляційний зв'язок виявлений між HE/AAT і ІМТ, помірної сили - між HE/AAT і DLCO SB, раО₂, що підтверджує значиму роль протеазно - антипротеазного статусу у розвитку легеневих змін. Отримані взаємозв'язку біомаркерів системного запалення і функціональних показовий у хворих на ХОЗЛ (представлено у додатку 1).

3.1.2. Кореляційні взаємозв'язки системних біомаркерів в сироватці крові в групі хворих на ХОЗЛ і в контрольній групі.

Для визначення механізмів впливу один на одного були вивчені взаємозв'язку цитокінів, факторів росту і протеаз - антипротеаз між собою. У додатку 2 і 3 представлені кореляційні взаємозв'язки біомаркерів ХОЗЛ в сироватці крові у обох досліджуваних груп.

У групі хворих на ХОЗЛ виявлено слабкої сили кореляційні взаємозв'язки між ФНП- α і ММП - 9, ТІМП - 1 та ІЛ - 8, що підтверджує дані про взаємний вплив цих показників один на одного і їх деструктивну роль при ХОЗЛ. На відміну від хворих на ХОЗЛ у групі контролю виявлені сильні зворотні кореляційні взаємозв'язки між ФНП- α і α 2макроглобуліном, АА Т та ІЛ -8.

У групі ХОЗЛ виявлений помірний прямий кореляційний зв'язок між ЕФР і ТІМП - 1, а в контрольній групі достовірних взаємозв'язків не отримано.

Як показано (додаток 2 та 3) у групі хворих на ХОЗЛ нами були виявлені сильні кореляційні зв'язки між ММП -9 і НЕ, НЕ / ААТ, помірної сили між ММП - 9 та ІЛ - 8, слабкої сили між ММП -9 і ФНП- α , що підтверджує роль ММП -9 в деструктивних процесах і підтримці запалення при ХОЗЛ. У контрольній групі виявлений один сильний взаємозв'язок між ММП -9 і α 2макроглобуліном, що свідчить про баланс ушкоджують і захисних механізмів у цих хворих.

Виявлено значущі позитивні кореляційні зв'язки в групі ХОЗЛ між ТІМП - 1 і ЕФР, ФНП- α , а в контрольній групі достовірних зв'язків не було отримано.

У групі ХОЗЛ між ММП-9/ТІМП-1 отримані сильні позитивні зв'язки між ММП-9/ТІМП-1 і НЕ, НЕ / ААТ і слабкої сили зв'язку між ММП-9/ТІМП-1 та ІЛ - 8, ТФР - β , а в контрольній групі виявлені значущі кореляційні зв'язки між ММП -9 / ТІМП - 1 та ФНП - α , ААТ.

Позитивні кореляційні зв'язки виявлені в групі ХОЗЛ: помірної сили між ТФР - β і НЕ, НЕ / ААТ, і слабкої сили кореляційний зв'язок між ТФР - β і ММП – 9ТІМП - 1, а в контрольній групі статистично значущі кореляційні зв'язки відсутні. Ці дані свідчать про роль ТФР - β у розвитку фібропластичних процесів при ХОЗЛ.

Також нами виявлені сильні кореляційні зв'язки між НЕ і ММП - 9, ММП-9/ТІМП-1, ІЛ-8, ТФР- β , в контрольній групі достовірних кореляційних взаємозв'язків не виявлено, що свідчить про виражену еластазну активності у хворих на ХОЗЛ.

У контрольній групі отримані негативні кореляційні зв'язки між ААТ і ММП-9/ТІМП-1, ФНП- α , в групі хворих на ХОЗЛ достовірних кореляційних зв'язків не виявлено.

Між НЕ/ААТ і цитокінами, факторами росту і протеазами - антипротеазами виявлені наступні кореляційні зв'язки : НЕ/ААТ з ММП-9, ММП-9/ТІМП-1, ІЛ- 8, ТФР - β ; в контрольній групі достовірних кореляційні зв'язки не виявлено.

Отримано сильні позитивні кореляційні зв'язки в контрольній групі між α 2макроглобуліном і ММП-9, ФНП- α ; в групі хворих на ХОЗЛ достовірних кореляційних зв'язків не виявлено.

3.2. Різниця концентрацій системних біомаркерів в сироватці крові у хворих на ХОЗЛ 1-4 стадій.

При дослідженні відмінностей сироваткових рівнів показників цитокінів, факторів росту, протеазно – антипротеазного статусу у хворих ХОЗЛ 1-4 стадій виявлена статистично значуща різниця тільки за двома показниками - ІЛ-8 і ТФР- β (рис. 3.2.1 і 3.2.2).

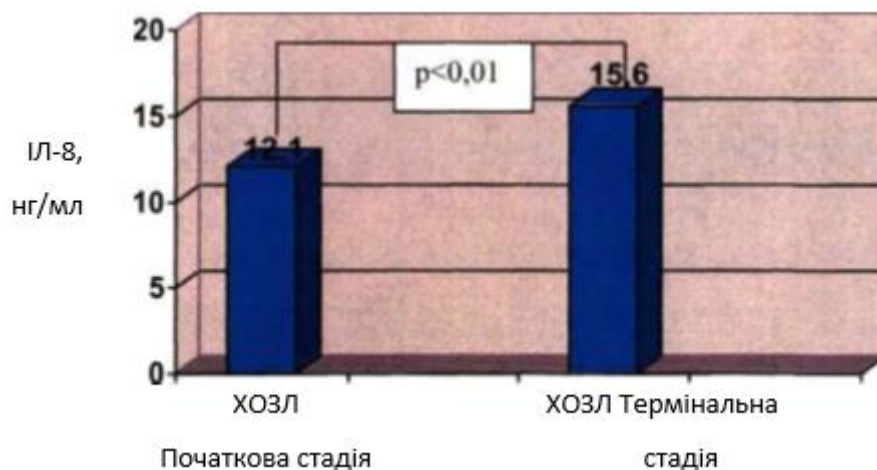


Рисунок 3.2.1 - Концентрація ІЛ-8 у сироватці крові в групі хворих на ХОЗЛ.



Рисунок 3.2.2 Концентрація ТФР- β в сироватці крові в групі хворих на ХОЗЛ.

3.3. Рівень системних біомаркерів в сироватці крові у хворих з різними фенотипами ХОЗЛ

Достовірні відмінності між групами виявилися в таких показниках, як ІМТ ($p < 0,01$), відстань, пройдену при проведенні тесту з 6 - хвилинної ходьби ($p < 0,05$), DLCO SB ($p < 0,05$), DLCO/ VA ($p < 0,01$), ММП - 9 ($p < 0,05$), ММП-9/ТІМП-1 ($p < 0,01$), HE ($p < 0,05$), HE / ААТ ($p < 0,05$).

Хворі з емфізематозним фенотипом достовірно мали нижчий ІМТ, були менш фізично витривалі в тесті з 6 -ти хвилинною ходьбою і мали нижчі показники дифузійної здатності в порівнянні з хворими на ХОЗЛ з бронхотичним фенотипом (представлені в таблиці 3.3.2).

Таблиця 3.3.2

Функціональні та клінічні відмінності фенотипів ХОЗЛ.

Показники	M _{can} ±SD	
	Емфізематозний фенотип (n=25)	Бронхотичний фенотип (n=7)
FEV1%	55,2±22,7	68,5±21,9
FVC%	89,1 ±20,5	87,3±15,3
FHV1/ FVC	47,8±14.1	63,0±11,7
IC%	83,1±21.6	93,7±22,8
RV%	187,7±44,5	185.2±41,6
TLC%	123,2±14	123,7±14,8
RV/TLC	144,4±24,6	146,8±30,7
PI max, %	74,5±19,7	59,8±35,8
DLCO SB	59,1±16,3*	73,7±11,2
DLCO/VA	65,8±18,8**	85,7±14,8

Продовження таблиці 3.3.2

раО ₂ , мм рт.ст.	75,5±12,1	73,9±19
рСО ₂ , мм рт.ст.	36,2±4,6	39,1±5,3
СТЛА, мм рт.ст.	18,8±2,2	15,5±6,1
Вік, років	60,9±8,1	60,5±8,2
Кашель, бали	1,23±0,5	1,33±0,5
Задишка, бали	4,7±2,4	3,2±2,1
ІКЧ, п/років	26,9±3,6	16,7±5,1
б МWT, м	410,8±138,1*	554,1 ±102,9
ІМТ, кг/м ²	22,1±3,9**	27±3,5

Примітка * - $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** - $p < 0,001$ порівняно з бронхотичним фенотипом ХОЗЛ.

Таблиця 3.3.3

Рівні біомаркерів системного запалення в сироватці крові у хворих з гетерогенними фенотипами ХОЗЛ

Показник	Median (25-75 percentile)	
	Емфізематозний фенотип (n=25)	Бронхотичний фенотип (n=7)
ІЛ - 8, пг/мл	13,0(11,0-16,2)	11,9(11,3-18,1)
ФНП - α, пг/мл	7,3 (5,7-8,7)	5,7 (4,6-6,3)
ЕФР, пг/мл	123,7 (66,5-299,3)	94,2(78,3-162,6)
ММП-9, нг/мл	377,0 (295,8-937,1)*	223,5(128,1-380,6)
ТІМП-1, нг/мл	555,8 (482,1-642,1)	557,4 (455,0-604,4)
ММП-9/ТІМП-1	0,63 (0,5-1,6)**	0,38 (0,2-0,6)

ТФР - β , пг/мл	1,0 (0,7-1,7)	0,92 (0,92-1,1)
НЕ, нг/мл	195,1 (125,7-494,8)*	110,6 (60,2-309,4)
ААТ, г/л	1,54(1,3-1,8)	1,55 (1,27-1,59)
НЕ/ЛАТ	123,8 (66,7-369,2)*	59,0 (45,9-194,6)
α 2макроглобулін	1,3(0,2-1,5)	1,4 (1,1-1,5)

Примітка * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$ у порівнянні з хворими бронхотичним типом ХОЗЛ.

3.3.1. Кореляційні взаємозв'язки системних біомаркерів в сироватці крові та клініко-функціональних показників при різних фенотипах ХОЗЛ.

У групі хворих на ХОЗЛ емфізематозного фенотипу виявлена помірної сили негативний кореляційний взаємозв'язок між ІЛ-8 і FVC% і позитивний кореляційний взаємозв'язок помірної сили між ІЛ-8 і СТЛА, в порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ бронхотиченого фенотипу, де був виявлений один сильний кореляційний взаємозв'язок між ІЛ-8 і FVC%.

Помірної сили кореляційні взаємозв'язки виявлені між ФНП- α і TLC% (негативна) і ІКЧ в групі хворих на ХОЗЛ емфізематозного фенотипу. У групі хворих на ХОЗЛ бронхотичного фенотипу достовірні кореляційні зв'язки відсутні.

Між ЕФР і FEV1%, TLC% виявлені помірної сили кореляційні зв'язки в групі хворих на ХОЗЛ емфізематозного фенотипу, а в групі хворих на ХОЗЛ бронхотичного фенотипу - сильні кореляційні взаємозв'язки між ЕФР і FEV1%, ІС %, paO_2 , кашлем.

У групі хворих на ХОЗЛ бронхотичного фенотипу виявлено 2 сильних кореляційних взаємозв'язки ТФР- β з віком хворих, з відстанню, пройденим під час тесту з 6-ти хвилинною ходьбою, а в групі хворих на ХОЗЛ емфізематозного фенотипу значущих кореляційних взаємозв'язків виявлено не було.

У групі хворих на ХОЗЛ емфізематозного фенотипу виявлені три кореляційні взаємозв'язки між ММП-9 і модифікованим індексом Тіффно, paO_2 , ІКЧ.

Сильні кореляційні взаємозв'язки виявлені нами в групі хворих на ХОЗЛ емфізематозного фенотипу між ТІМП-1 і ІС, віком хворих.

У групі хворих на ХОЗЛ емфізематозного фенотипу виявлені дві кореляційні взаємозв'язки між ММП-9/ТІМП-1 і модифікованим індексом Тіффно, paO_2 .

Між НЕ і клініко-функціональними показниками отриманий слабкої сили кореляційний взаємозв'язок НЕ з наявністю кашлю у хворих у групі хворих на ХОЗЛ емфізематозного фенотипу, а у вільних бронхотичного фенотипу - НЕ з відстанню, пройденим в тесті з 6 -ти хвилинною ходьбою.

Між ААТ і ІМТ виявлено слабкий кореляційний взаємозв'язок в групі хворих на ХОЗЛ емфізематозного фенотипу, в групі хворих на ХОЗЛ бронхотичного фенотипу - сильний позитивний кореляційний взаємозв'язок між ААТ і ІС%.

У групі хворих на ХОЗЛ емфізематозного фенотипу отримано дві сильні кореляційні взаємозв'язки між НЕ/ААТ і модифікованим індексом Тіффно, paO_2 , в групі хворих на ХОЗЛ бронхотичного фенотипу - зворотній взаємозв'язок між НЕ/ААТ і paO_2 .

Між α -2-макроглобуліном та клініко-функціональними показниками.

(Отримані дані представлено в додатку 4).

3.3.2 Кореляційні взаємозв'язки системних біомаркерів в сироватці крові при різних фенотипах ХОЗЛ.

У групі хворих на ХОЗЛ з емфізематозний фенотипом виявлені помірної сили кореляційні зв'язки між НЕ і ІЛ-8, ММП-9, ММП-9/ТІМП-1, ТФР- β . А в групі хворих на ХОЗЛ бронхотичного фенотипу отримані сильні кореляційні зв'язки між НЕ і ММП-9, ММП-9/ТІМП-1, ТФР- β .

У групі ХОЗЛ з емфізематозний фенотипом виявлена помірної сили кореляційний зв'язок між ААТ і ЕФР. У групі хворих на ХОЗЛ бронхотичного фенотипу виявлено сильна кореляційний зв'язок між ААТ і α 2макроглобуліном.

У (додаток 5 і додаток 6 представлені) кореляційні зв'язки помірної сили в групі хворих на ХОЗЛ з емфізематозний фенотипом між НЕ/ААТ і ММП-9/ТІМГ1-1, ТФР- β , ІЛ-8. У групі хворих на ХОЗЛ бронхотиченого фенотипу достовірних кореляційних зв'язків не отримано.

Між ММП-9 і НЕ в обох групах хворих отримані достовірні кореляційні зв'язки.

У групі хворих на ХОЗЛ з емфізематозний фенотипом отримана статистично достовірний кореляційний зв'язок між ТІМП-1 і ФНП- α .

Помірної сили кореляційні зв'язки отримані в групі хворих на ХОЗЛ з емфізематозний фенотипом між ТФР- β і НЕ, НЕ/ААТ, а в групі ХОЗЛ бронхотичного фенотипу між ТФР- β і НЕ.

Виявлено помірної сили кореляційний зв'язок між ЕФР і ААТ, ТІМП-1 в групі хворих на ХОЗЛ з емфізематозний фенотипом. У групі хворих на ХОЗЛ бронхотичного фенотипу достовірних кореляційних зв'язків не отримано.

Клінічний приклад № 1

Пацієнт В., 55 років

Діагноз: Хронічна обструктивна хвороба легень, 3 стадія, фаза стабільного перебігу. ХДН1. Хронічне легеневе серце, стадія компенсації.

З анамнезу: Стаж куріння 45 п / років. Хронічний бронхіт, пов'язаний з курінням, задишка при фізичному навантаженні турбує протягом 3 років. Базисна терапія нерегулярна: беродуал, теопек, серетид. Неодноразово переносив пневмонії різної локалізації.

При огляді: ІМТ 24 кг/м²: Шкірний покрив дифузно цианотичний. Периферійні лімфовузли не збільшені. Набряків немає. Грудна клітка бочкоподібної форми. Перкуторно: звук з коробочним відтінком. У легенях вислуховується ослаблене дихання, невелика кількість сухих свистячих хрипів.

ЧДЦ 18/хв, Ба02 - 96 % в спокої. Ритм серця правильний, тони приглушених, ЧСС-94/мін, АТ-140/90 мм.рт.ст. Печінка не збільшена.

Загальний аналіз крові: НЬ - 140 г/л, лей- 6, 7 Г/л, тромб – 168 Г/л, п/я - 8 %, с/я-65 %, лімф - 16 %, мон- 10 %, еоз - 1 %, ШОЕ - 2 мм/ч.

Ехокардіографія: ознаки ущільнення стінок аорти, стулок аортального та мітрального клапанів, аортальна регургітація 1 ступеня, мітральна регургітація 2-3 ступеня, трикуспідальна регургітація 2-3 ступеня.

Зниження показників насосної та скоротливої здатності міокарда ЛШ (ФВ 47 %, ФУ 23 %), систолічний тиск в ЛА 65-70 мм. рт.ст. дилатація ЛП (4.1-5.3 см), ПШ (5.1 см) і ПП (5.4-6.1 см), порушення діастолічної функції ЛШ 1 типу.

Комп'ютерна томографія легень: У легенях явища дифузного пневмосклерозу, більше вираженого в прикореневих зонах. У верхніх відділах легень множинні ділянки панацінарної емфіземи.

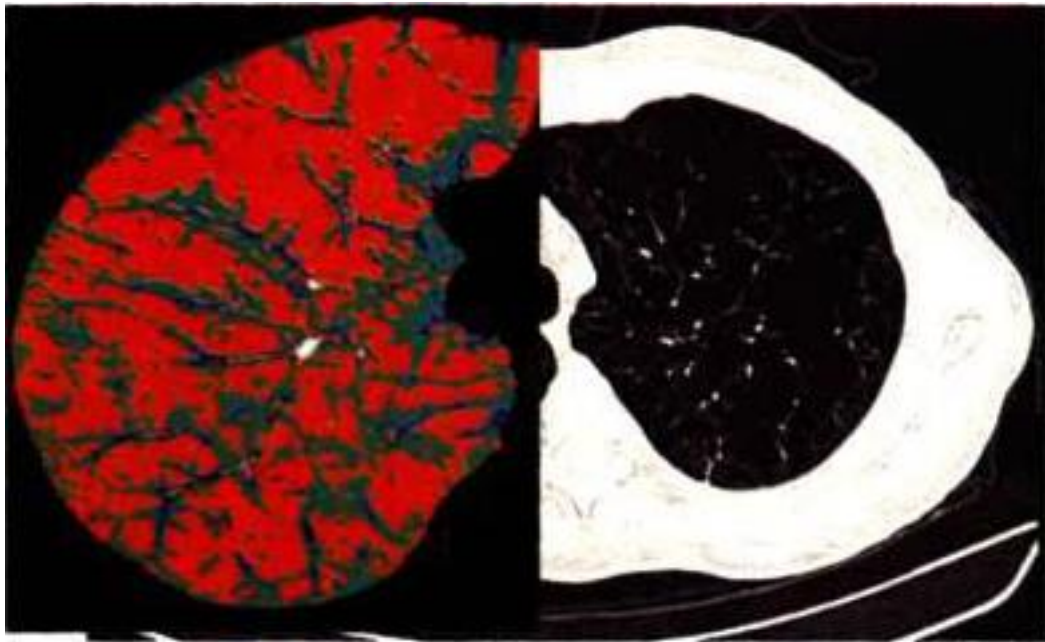


Рисунок 3.3.2.3 – Комп'ютерна томограма легких пацієнта В., 55 років

Загальний аналіз мокротиння: характер - слизовий, консистенція в'язка, плоский епітелій трохи, лейкоцити до 15 в п/зр, мікобактерії туберкульозу не виявлені.

Таблиця 3.3.2.4

Спірометрія

	FVC, л	FEV ₁ , л	FEV ₁ /FVC ₁ , %	PEF, л/сек	MEF ₂₅ , л/сек	MEF ₅₀ , л/сек	MEF ₇₅ , л/сек	ММЕF ₂₅₋₇₅ , л/сек
Абсол.	3.37	1.39	41.23	7.02	2,28	0.52	0.17	0.42
% потрібно	73.2	38.0		29.7	33,7	13.1	12.6	13.2

Таблиця 3.3.2.5

Бодіплетізмографія і дослідження дифузійної здатності легень

	TLC, л	ERV, л	RV, л	RV/TLC, %	DLCO, ml/min/mmHg	DLCO/VA ml/min/mmHg
Абсол.	7.74	1.23	4.17	53.69	6.2	4.00
% потрібно	105.9	96.5	178.5	152.4	63	79

Таблиця 3.3.2.6

Імунологічне дослідження крові

Показник	Рівень
ММП-9, нг/мл	2039.9
ТІМП-1, нг/мл	483
ММП-9/ТІМП-1	4.22
ФНП-α, нг/мл	6.34
ЕФР, нг/мл	66.5
ТФР-β, нг/мл	2.95
ІІ-8, нг/мл	16.2
НЕ, нг/мл	454.4
ЛАТ, г/л	1.78
НЕ/ААТ	255.3
α2макроглобулін, г/л	1.32

Враховуючи високий рівень ММП-9 і НЕ можна зробити припущення, що вираженість емфіземи пов'язана з еластолітичною дією цих ферментів.

Клінічний приклад № 2

Пацієнтка Є., 72 років

Діагноз: Хронічна обструктивна хвороба легень, 2 стадія, фаза стабільного перебігу. Пневмоцироз нижньої і середньої часток правої легені. ХДН1.

Скарги на задишку при незначному фізичному навантаженні, рідкий малопродуктивний кашель із слизово-гнійною мокротою, загальну слабкість.

З анамнезу: Стаж куріння 15 п/років. Хронічний бронхіт протягом останніх 10 років з щорічними загостреннями. Задишка при фізичному навантаженні прогресивно наростає протягом 2 років. Базисна терапія регулярна: беродуал, беклазон. У дитинстві переносила пневмонію. Професійний анамнез не обтяжений.

При огляді: ІМТ 21 кг/м²: Шкірний покрив звичайного кольору. Ціаноз губ. Периферійні лімфовузли не збільшені. Набряків немає. Грудна клітка циліндричної форми. Перкуторно: звук з коробочним відтінком. У легенях вислуховується ослаблене дихання, хрипів немає. ЧДД 17/мін, SaO₂ 96 % в спокої. Ритм серця правильний, тони приглушених, ЧСС - 73/мін, АТ-130/80 мм рт ст. Печінка не збільшена.

Загальний аналіз крові: НЬ - 153 г/л, лей- 7, 5 Г/л, тромб – 222 Г/л, п/я- 1%, с/я - 50%, лімф - 35%, мон - 11%, еоз - 2%, ШОЕ - 25 мм/год.

Ехокардіографія: ознаки ущільнення стінок аорти, стулок аортального та мітрального клапанів, аортальна регургітація 1 ступеня, мітральна регургітація 2-3 ступеня, трикуспідальна регургітація 2-3 ступеня, зниження показників насосної та скоротливої здатності міокарда ЛШ (ФВ 47 %, ФУ 23 %), систолічний тиск в ЛА 65-70 мм. рт.ст. дилатація ЛП (4.1-5.3 см), ПЖ (5.1 см) і ПП (5.4-6.1 см), порушення діастолічної функції ЛШ 1 типу.

Комп'ютерна томографія легень: виражені дегенеративно - дистрофічні зміни. Права легеня зменшено в розмірах за рахунок цирозу нижньої і середньої часток. У середніх і нижніх легеневиx полях правої легені визначаються

множинні різної форми ділянки бульозної емфіземи. множинні різної форми ділянки бульозної емфіземи. За всіх легневих полях правої легені визначаються множинні ділянки парасептальної і рубцевої емфіземи.

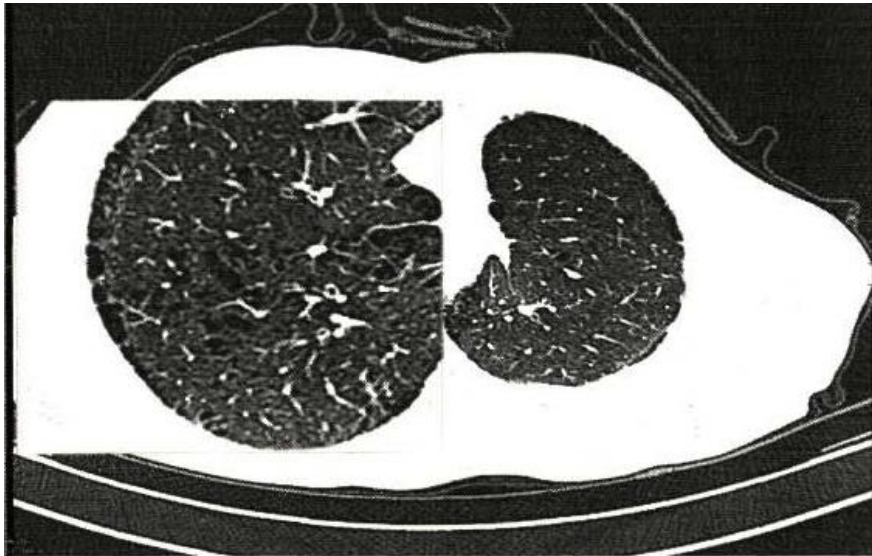


Рисунок 3.3.2.4 - Комп'ютерна томограма легких пацієнтки Е., 72 років

Загальний аналіз мокротиння: характер -гнійний, консистенція в'язка, пл.епітелій багато, лейкоцити до 50 в п/зр, мікобактерії туберкульозу не виявлені.

Таблиця 3.3.2.7

Спірометрія

	<i>FVC</i> ,л	<i>FEV₁</i> ,л	<i>FEV₁/FVC</i> , %	<i>PEF</i> ; л/сек	<i>MEF₂₅</i> , л/сек	<i>MEF₅₀</i> , л/сек	<i>MEF₇₅</i> , л/сек	<i>MMEF₂₅₋₇₅</i> , Л/сек
<i>Абсол.</i>	1.71	1.37	60.11	3.74	1,83	0.63	0.11	0.43
<i>% потрібно</i>	77.5	76.1		69.2	38,3	19.9	11.8	17.6

Таблиця 3.3.2.8

Бодіплетизмографія і дослідження дифузійної здатності легень

	<i>TLC</i> ,л	<i>ERV</i> ,л	<i>RV</i> ,л	<i>RV/TLC</i> ,%	<i>DLCO</i> , ml/min/mmHg	<i>DLCO/VA</i> ml/min/mm
<i>Абсол.</i>	4.62	0.14	2.89	62.49	9.8	3.45
<i>% потрібно</i>	94.2	29.0	130.5	135.4	49	60

Таблиця 3.3.2.9

Імунологічне дослідження крові

Показник	Рівень
ММП-9, нг/мл	309.6
ТІМП-1, нг/мл	626.6
ММП-9/ТІМП-1	0.49
ФНП- α , пг/мл	8.16
ЕФР, пг/мл	29.0
ТФР- β , нг/мл	0.92
ІЛ-8, пг/мл	13.1
НЕ, нг/мл	202.5
НЕ/ААТ	992.6
ААТ, г/л	0.204
α 2макроглобулін, г/л	0.235

У 2007 році хвора померла від бронхоальвеолярного раку легенів.

Враховуючи низький рівень ААТ і α 2макроглобуліна, дані клінічної картини і дані комп'ютерної томографії можна зробити висновок про те, що придушення активності антипротеаз призводить до виражених змін легеневої тканини і, можливо, є чинником первинного альвеолярного ушкодження з подальшим розвитком бронхоальвеолярного раку.

ГЛАВА 4.

ОБГОВОРЮВАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджуючи рівні біомаркерів, ми встановили, що у хворих на ХОЗЛ концентрації ІЛ -8 і НЕ в сироватці крові достовірно перевищують аналогічні показники у здорових курців. Багато авторів у попередніх роботах довели, що в різних біологічних субстратах легень (індукована мокрота, БАЛ, тканину легенів) ІЛ- 8 присутній у великих кількостях, ніж у курців без ХОЗЛ, особливо в період загострення. Лише поодинокі роботи свідчать про підвищену сироваткової експресії ІЛ- 8 у хворих на ХОЗЛ у стабільному стані. Тим часом, роль досліджуваних медіаторів запалення в період загострення ХОЗЛ цілком очевидна і легко з'ясовна. Тим не менше, навіть у гострому стані сироваткові показники не завжди демонструють однозначні ефекти. Так, А. Mohan в 2020 році досліджували плазмові рівні ІЛ- 8 і ФНП - α і не встановили значущого впливу на тяжкість та наслідки загострення ХОЗЛ (А. Mohan et al, 2020) [45, 56].

Ще важче інтерпретувати їх значення в патологічних механізмах при стабільному перебігу хвороби. Мабуть, гіперпродукція зазначених біомаркерів свідчить про триваюче хронічному запаленні в дихальних шляхах і може пояснити причини прогресивного падіння легеневої функції навіть поза загострень хвороби. Друга фаза дослідження ефективності моноклональних антитіл до ІЛ - 8 показала зниження задишки у хворих на ХОЗЛ при внутрішньовенному введенні препарату.

Іншою можливою мішенню ІЛ- 8 може бути серцево-судинна система, зокрема розвиток атеросклерозу, зв'язок якого, як запального захворювання, з ХОЗЛ активно обговорюється в останні роки. Такі системні ефекти ХОЗЛ як м'язова слабкість, втрата ваги, анемія, остеопороз частково зумовлені процесами прискореного апоптозу цілого ряду клітин: міоцитів, ендотеліоцитів, остеобластів, еритроцитів та інше.

Оскільки підвищена експресія ІЛ-8 перешкоджає процесам апоптозу різних клітин, що спостерігається високий рівень ІЛ-8 у хворих на ХОЗЛ може

мати компенсаторний ефект як на апоптоз, що лежить в основі деструкції паренхіми легень у хворих на ХОЗЛ, так і на системний апоптоз.

Взаємозалежні ефекти НЕ і ІЛ-8 при муковісцидозі вперше довели Nakamura H. et al. Існують певні хибні кола, коли ІЛ-8 рекрутує нейтрофіли у вогнище запалення, а виділяється еластаза стимулює продукцію епітелієм ІЛ-8. Так як ІЛ-8 є хемотаксичним фактором нейтрофілів і стимулює їх дегрануляцію, закономірно, встановлене в нашій роботі співдружне підвищення рівня НЕ в сироватці. Даний факт свідчить про збереження протеолітичної активності в період стабільного перебігу ХОЗЛ у хворих без дефіциту альфа-1-антитрипсину, доводячи безперервність патогенетичних механізмів при даній патології. Що спостерігається наростання деструктивних змін паренхіми легень при ХОЗЛ без загострень може бути пояснено високим рівнем НЕ.

Проведений кореляційний аналіз виявив у групі хворих на ХОЗЛ збільшення числа взаємозв'язків між ІЛ-8 і рештою показниками (НЕ, НЕ/ААТ, ММП-9, ММП-9/ТІМП-1, ФНП- α) у порівнянні з групою контролю, в якій виявлена тільки сильний кореляційний взаємозв'язок між ІЛ-8 і ФНП- α , що підтверджує значну роль ІЛ-8 у запальному процесі при формуванні ХОЗЛ. Крім того, виявлений помірної сили негативний кореляційний взаємозв'язок між показником ФВД (ОФВ1) та ІЛ-8 у хворих на ХОЗЛ, що свідчить про роль запальних хемокінів у розвитку обструктивних порушень [43, 57].

Цікавими, на наш погляд, є негативні кореляційні взаємозв'язки рівня СТЛА з концентрацією ІЛ-8 і ФНП- α в групі хворих на ХОЗЛ. Здавалося, дані біомаркери мали б збільшувати активність запалення і посилювати патогенетичні механізми ХОЗЛ, в тому числі легеневу гіпертензію. Однак є докази стимуляції як ІЛ-8 так і ФНП- α експресії ЕФР, що підсилює судинне зростання і знижує величину тиску в легеневій артерії. Правда, цей вплив медіаторів запалення на ангіогенез встановлено лише при бронхіальній астмі. Отримані нами результати можуть свідчити про можливу роль досліджуваних біомаркерів в регуляції СТЛА і у хворих на ХОЗЛ.

Досить сильні прямі кореляційні зв'язки встановлено між сироватковим рівнем ТФР- β і величиною СТЛА в групі хворих на ХОЗЛ. Незважаючи на те, що існують дослідження, які доводять протективну властивість ТФР- β при ХОЗЛ за рахунок посилення синтезу еластину, стимуляції ЕФР і васкуляризацію легень відомо, що при первинній легеневої гіпертензії є ушкодження сигнальної системи ТФР- β , створюючи неможливість здійснення його протективних ефектів. Зростання кількості рецепторів даного цитокіну виявлено в судинній стінці хворих на ХОЗЛ вкрай тяжкого перебігу, які зазнали трансплантації легень. Автори пояснили цей феномен механізмами компенсації. Мабуть, і в нашому випадку кореляційні зв'язки ТФР- β і СТЛА обумовлені компенсаторною гіперпродукцією даного біомаркера у відповідь на формування легеневої гіпертензії.

Ще одна достовірна зворотний кореляційний зв'язок у групі хворих на ХОЗЛ встановлена між СТЛА і рівнем ММП-9. Пояснення даним фактом може лежати в площині не еластолітичних ефектів ММП. Оскільки металопротеїнази відповідальні за неангіогенез, придушення їх активності призводить до порушення судинного зростання. Ряд дослідників вважають, що роль ММП в ангіогенезі більше, ніж у деградації екстрацелюлярного матриксу. Ймовірно, активна васкуляризація легких під впливом ММП-9 може пояснювати зворотну залежність з величиною СТЛА.

Встановлена нами пряма кореляційна залежність між рівнями НЕ і ММП-9 в групі хворих на ХОЗЛ підтверджує стимулюючий вплив НЕ на експресію ММП, які виділяються з макрофагів в неактивній формі.

Середньої сили високо достовірний кореляційний зв'язок, що вимагає коментаря, виявлена між концентраціями ЕФР і ТІМП-1 в групі хворих на ХОЗЛ. Нам не вдалося виявити раніше проведених досліджень, що підтверджували подібний феномен до даної патології. Проте, співдруження гіперпродукція ТІМП-1 і ЕФР описана у хворих на рак молочної залози і саркоми у мишей. Одночасна експресія зазначених біомаркерів спостерігається в остеобластів здорових дітей і дорослих. Експерименти Yamada E. показали можливу роль

ТІМП -1 в процесах неоваскуляризації сітківки у мишей шляхом індукції ЕФР. Всі цитовані роботи говорять про одночасну участь ЕФР і ТІМП-1 у процесах ангиогенезу, однак цей зв'язок, найімовірніше, опосередкований [35, 58].

Виявлений кореляційний взаємозв'язок між ІЛ-8 та ФНП- α в обох групах, можливо, пояснюється стимулюючий вплив цих показників один на одного, що підтверджується даними Nakamura H. et al. 1991 року, що показало, що ІЛ-8 секретується у відповідь на стимуляцію ФНП- α і деяких інших чинників.

Статистично значуще перевищення сироваткового рівня НЕ і наявність кореляційних зв'язків НЕ з ІЛ-8, ММП-9, ММГ1-9/ТІМП-1, ТФР- β в групі хворих на ХОЗЛ і відсутність взаємозв'язків у групі порівняння тільки підтверджують визначальну роль нейтрофільної еластази як в патогенезі ХОЗЛ, так і в регуляції запалення при ХОЗЛ.

У групі хворих на ХОЗЛ щодо групи порівняння є також тенденція до перевищення сироваткових рівнів ЕФР, ММП-9 і ТФР- β , що є відображенням клітинної і тканинної перебудові тканини легені у хворих на ХОЗЛ.

У нашому дослідженні виявлено більш ніж дворазове перевищення показника ТФР- β у хворих на ХОЗЛ в порівнянні з контролем і виявлений позитивний кореляційний взаємозв'язок між ТФР- β і НЕ і відсутність будь-яких кореляційних взаємозв'язків у групі порівняння. Подібні кореляції були виявлені також Luisetti (2005) у - мишей, що отримували інгаляції блеомицина. Мабуть, існує співдружжя експресія даних біомаркерів у відповідь на інгаляційне пошкодження, яка і визначає розвиток емфіземи і фіброзу у хворих на ХОЗЛ. Ці результати узгоджуються з літературними даними, опублікованими Hodge et al в 2020 році і de Voer et al в 2019 році, що описав підвищення рівня ТФР - β в сироватці крові та його роль в фіброзування дихальних шляхів у хворих страждають на ХОЗЛ.

Важливим результатом є встановлення достовірної відміни сироваткових рівнів ТФР- β на різних стадіях ХОЗЛ : висока концентрація на ранніх етапах хвороби і незначна при 3-4 стадіях ХОЗЛ. Дослідження, по вивченню ролі ТФР- β при ХОЗЛ мають суперечливі результати. Перші роботи демонстрували

підвищення тканинних концентрацій даного чинника росту у хворих на ХОЗЛ без поділу по важкості перебігу [32, 59].

Надалі стало ясно, що може спостерігатися і зворотня картина - дефіцит ТФР- β і як наслідок придушення ангіогенезу і розвиток емфіземи.

При порівняльній оцінці рівнів системних біомаркерів сироватки крові та клініко - функціональних показників у групі хворих на ХОЗЛ з емфіземою щодо групи порівняння (хворі на ХОЗЛ без емфіземи) виявлена статистично значуща відмінність за таким показником, як ІМТ, що підтверджує класична ознака емфізематозного фенотипу - зниження маси тіла.

Крім цього результати, отримані за допомогою проведенні тесту 6-хвилинної ходьби, що дозволяє оцінити толерантність до фізичного навантаження виявили статистично значуще зменшення пройденої дистанції у хворих з емфізематозним фенотипом, що дозволяє зробити висновок про те, що функціональний резерв у хворих з переважно емфізематозним фенотипом нижче, ніж у хворих з відсутністю емфіземи [60].

Це можливо пов'язано як з більш тяжким ступенем обструкції, так і з меншим ресурсом дихальної мускулатури у хворих з емфіземою.

У нашому дослідженні виявлено статистично значущу відмінність між 2 групами хворих на ХОЗЛ за показником DLCO va% ($p < 0,02$), що відповідає з механізмом розвитку функціональних змін у хворих з емфіземою легенів. При емфіземі показники дифузійної здатності легень - DLCO та її ставлення до альвеолярному обсягом DLCO va% - знижені, головним чином, внаслідок деструкції альвеолярно-капілярної мембрани, що зменшує ефективну площу газообміну, і, навпаки, збережена у пацієнтів з хронічним бронхітом.

При порівняльній оцінці рівнів досліджуваних біомаркерів сироватки крові в групі хворих на ХОЗЛ з емфіземою щодо групи порівняння (хворі на ХОЗЛ без емфіземи) виявлено також достовірну відмінність по таким досліджуваним показниками, як ММП - 9 ($p < 0,01$), ММП-9/ТІМП-1 ($p < 0,01$), НЕ ($p < 0,01$), НЕ/ААТ ($p < 0,04$), доводить роль даних протеолітичних ферментів у розвитку деструктивних процесів в легенях [61].

У хворих з емфіземою відбувається значна втрата маси тіла. Зниження маси тіла у хворих з емфіземою пов'язано з напруженою роботою респіраторних м'язів, яка спрямована на подолання високого опору термінального відділу дихальних шляхів. У прогнозі хвороби велике значення надається функціональному стану респіраторних м'язів, а з появою синдрому їх стомлення хвороба завжди погресує, що миттєво посилює дихальну недостатність. Одним з факторів, що приймають участь у втраті м'язової маси хворих на ХОЗЛ є ФНП- α . Вплив цитокіну ФНП- α на кісткову мускулатуру реалізується деякими «прямими» ефектами - анорексією, зміною рівня циркулюючих гормонів і катаболічних цитокінів, зміною чутливості тканин до даних факторам. Крім того, ФНП- α робить негативну дію на скелетні м'язи «непрямим» шляхом - за допомогою активації фактора транскрипції NF- κ B, який порушує диференціювання і відновлення м'язової тканини [62].

За результатами отриманих нами даних, рівень ФНП- α в сироватці крові у хворих з емфізематозний типом ХОЗЛ значимо перевищує такий у хворих на ХОЗЛ бронхотичного типу. Це підтверджує роль ФНП- α в розвитку кахексії і в участі в запальній відповіді, а шляхом індукування HE і MMP-9 його участь у розвитку емфіземи легенів. Це співпадає з даними, отриманими Peter J Barnes в 2020 році.

Достовірно високий сироватковий рівень MMP-9 і ставлення MMP-9/TIMP-1 у хворих з емфізематозний фенотипом ХОЗЛ в порівнянні з групою контролю свідчить про роль у розвитку емфіземи. За даними зарубіжних авторів рівень MMP-9 і ставлення MMP-9/TIMP-1 підвищено в мокроті і в паренхімі легень, отриманих від хворих на ХОЗЛ з емфіземою. Гіперекспресія MMP-9 і MMP-8 в лаважній рідині спостерігали Vetsuyaku T. et al [63].

При порівнянні сироваткового рівня HE між групою хворих на ХОЗЛ з емфізематозний і бронхотичним фенотипами виявлено достовірне перевищення HE в групі хворих на ХОЗЛ з емфізематозний фенотипом, що підтверджує визначальну роль HE в деградації екстрацелюлярного матриксу легеневої

паренхіми і участь НЕ в регуляції запалення. Зростання рівня НЕ і комплексу НЕ/ААТ в рідині БАЛ у хворих емфіземою доведено в дослідженні .

Відомо, що НЕ є індуктором активності матриксних металопротеїназ, так як вони виділяються у міжклітинний простір в неактивному вигляді. У нашому дослідженні ми виявили кореляційні зв'язки між НЕ і ММГ1-9 як у групі хворих на ХОЗЛ з емфізематозний фенотипом, так і в групі хворих на ХОЗЛ з бронхотичним фенотипом [64]. Причому, незважаючи на те, що рівень ММП - 9 у сироватці крові хворих на ХОЗЛ з емфізематозний типом в 3 рази вище, ніж у групі хворих на ХОЗЛ бронхотичного типу, в першій групі хворих кореляційний зв'язок між НЕ і МПП-9 була помірної сили, а в другій групі хворих (хворі ХОЗЛ бронхотичного фенотипу) - виявлений сильний кореляційний взаємозв'язок. Можливо, це пояснюється не тільки рівнями протеаз і антипротеаз в сироватці крові, але також і активністю ААТ, блокуючого НЕ [65].

При проведенні кореляційного аналізу також були виявлені кореляційні взаємозв'язки між НЕ і ТФР- β в обох групах хворих, причому в групі хворих з емфізематозний фенотипом число зв'язків ТФР- β в 2 рази більше. Враховуючи те, що ТФР- β стимулює ангіогенез, отримані нами дані свідчать можливо про те, що при виражених деструктивних процесах включаються компенсаторні механізми, спрямовані на процеси регенерації тканини легені у хворих на ХОЗЛ.

Виявлений кореляційний взаємозв'язок помірної сили між НЕ і ІЛ-8 в групі хворих на ХОЗЛ емфізематозного фенотипу, і відсутність даного зв'язку в групі хворих на ХОЗЛ бронхотичного фенотипу підтверджує те, що розвиток еластолізіса тісно пов'язаного з хронічним запаленням [66].

ВИСНОВКИ:

1. Встановлено достовірне збільшення рівнів ІЛ-8 і НЕ в сироватці крові у хворих на ХОЗЛ в порівнянні з курцями без ХОЗЛ, що свідчить про зберігаючих процесах запалення і протеаліза у фазу стабільного перебігу хвороби.

2. Виявлено достовірні кореляційні взаємозв'язки рівня СТЛА з ТФР- β ($r = -0,58$), ІЛ- 8 ($r = -0,66$), ФНП- α ($r = 0,61$), ММП - 9 ($r = -0, 58$), що свідчить про роль даних біомаркерів у регуляції тиску в легеневій артерії у хворих на ХОЗЛ.

3. Емфізематозний фенотип при ХОЗЛ характеризується наявністю достовірно більш високих концентрацій ММП-9, ММП-9/ТІМП-1, НЕ і НЕ/ААТ в сироватці крові. А також характеризується нижчим ІМТ, DLCO і низькою толерантністю до фізичного навантаження на відміну від хворих на ХОЗЛ з бронхотичним фенотипом.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ:

1. Виявлення у хворих на ХОЗЛ високого сироваткового рівня ТФР і низьких рівнів ІЛ-8, ФНП, ММП-9 в стабільному стані є фактором ризику розвитку легеневої гіпертензії і вимагають моніторингу рівня тиску в легеневій артерії.

2. Низький ІМТ і низькі показники дифузійної здатності легень характерні для хворих емфізематозним фенотипом ХОЗЛ .

Додаток 1.

**Кореляційні взаємозв'язки між сироватковими рівнями біомаркерів і клініко- функціональними показниками у
хворих на ХОЗЛ (n = 32)**

	ІЛ-8	ФНП- α	ЕФР	ТФР- β	ММ 11-9	ТІМП-1	ММГ1-9/ТІМП-1	НЕ	ААТ
FEV1%	-0,41*	-0,31	-0,2	0,37*	-0,3	0,02	-0,2	-0,03	-0,18
FVC%	-0,53***	-0,53***	-0,02	0,35	-од	од	-од	-0,03	-0,07
FEV 1/FVC	-0,1	-0,41*	-0,42*	0,2	-0,39*	-0,1	-0,03	-0,12	-0,02
IC%	0,03	0,2	0,1	од	-0,08	0,55*	-од	0,06	-од 5
RV%	0,4*	0,4*	0,3	-0,2	од	-од	од	0,005	0,16
TLC%	-0,01	0,42**	0,51	-0,01	0,51	0,3	0,07	0,14	0,11
RV/TLC	0,41*	1-4*ТТ	од	-0,4*	0,1	-0,2	0,04	-0,1	0,1
PI irmx, %	-0,002	0,002	0,33	0,31	-0,05	-0,008	0,03	0,18	0,05
DLCOSB	-0,38	-0,2	0,08	-0,04	-0,48*	од	-0,5**	-0,26	0,23
DI.CO/VA	0,004	-o>3	0,01	-0,3	-0,3	од	-0,39*	-0,24	0,26
paO ₂ , мм.рт.ст.	-0,2	-0,02	-0,06	0,1	-0,46*	0,004	-0,3	-0,31	од
1 pCO ₂ , mm.pr.ee.	0,29	0,1	0,12	-0,29	0,02	0,02	- од2	0,19	0,05
j CTJA, mm.pr.ei.	-0,66**	-0,58**	-0,4	0,61*	-0,58**	-0,4	0,5	0,19	-0,34

Продовження додатка 1

Вік, років	0,21	0,27	0,31	-0,08	-0,08	0,53***	-0,13	0,04	одз
Кашель, бали	-0,08	0,005	-0,17	-0,23	- од4	0,01	-0,04	-0,31	-0,21
Задишка, бали	0,2	0,41*	0,2	• од	0,52**	0,07	од	од7	0,05
ИК ¹ ₃ , ц/лс1	0,26	0,31	0,34	0,21	0,21	0,24	од5	0,26	од
6 MWT, м	-0,18	-0,32	0,13	0,19	-0,16	-0,12	- од4	0,46	0,16
ІМТ, кг/м	0,2	0,07	0,2	-0,47**	-од	0,05	- од	-0,2	0,29

Примітка * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$ *** - $p < 0,001$

Додаток 2.

Кореляційні взаємозв'язки між сироватковими біомаркерами у хворих на ХОЗЛ (n = 32)

	ІЛ-8	ФНП- α	ЕФР	ТФР- β	ММП-9	ТІМП-1	ММП-9/ ТІМП-1	НЕ	ААТ	НЕ/ ААТ	α 2макро- глобулін
ІЛ-8	-	0,35*	0,27	0,02	0,47**	0,22	0,38*	0,58**	0,002	0,53***	-ОД 7
ФНП- α	0,35*	-	0,33	-0,17	0,39*	0,46**	0,27	0,29	0,18	0,29	-ОД1
ЕФР	0,27	0,33	-	-0,23	0,22	0,54***	0,05	0,01	0,32	-0,13	0,12
ТФР- β	0,02	0,2	-0,23	-Г*	0,25	-0,14	0,35*	0,53***	-0,09	0,48**	0,16
ММП-9	0,47**	0,39*	0,22	0,25	-	0,15	-	0,64***	-0,04	0,61***	0,37
ТІМП-1	0,22	0,46**	0,52***	-0,14	0,15	-	-	0,15	0,11	0,15	0,26
ММП-9/ ТІМП-1	0,38*	-0,27	0,05	0,35*	**			0,64***	0,01	0,61***	0,23
НЕ	0,58***	0,29	0,01	0,53***	0,64***	0,16	0,64***	-	-0,06		0,21
ААТ	0,008	0,22	0,22	0,13	0,02	0,11	0,01	0,15	-	-	0,12
НЕ/ААТ	0,53***	0,29	-0,13	0,48**	0,61***	0,15	0,61***	-	-	-	0,22
α 2макро- глобулін	-0,07	-0,17	0,05	0,29	0,22	0,2	0,23	0,16	0,12	0,1	**

Кореляційні взаємозв'язки сироваткових рівнів біомаркерів в контрольній групі (n = 9).

	ІЛ-8	ФНП- α	ЕФР	ТФР- β	ММП-9	ТІМП-1	ММП-9/ ТІМП-1	НЕ	ААТ	НЕ/АА Т	а2макро- глобулін
ІЛ-8	-	0,11*	0,22	-0,04	0,58	-0,53	-0,57	0,02	-0,53	0,18	0,56
ФНП- α	0,12*	-	0,57	-0,18	0,63	-0,52	0,67*	-0,38	-0,84***	-0,22	0,82***
ЕФР	0,22	0,57	-	0,12	0,23	-0,52	0,41	-0,65	-0,43	-0,48	0,63
ТФР- β	-0,04	-0,18	0,12	-	0,07	0,36	-0,53	-0,3	0,3	-0,27	0,05
ММП-9	0,58	0,63	0,23	0,07	-	-0,16	-	0,18	-0,42	0,37	0,88***
ТІМП-1	-0,53	-0,52	-0,52	0,36	-0,17	-	-	0,30	0,64	0,1	-0,33
ММП-9/ ТІМП-1	0,56	0,67*	0,42	-0,53				-0,27	-0,68*	-0,68*	0,48
НЕ	0,01	-0,38	-0,6	0,3	0,18	0,31	-0,27	-	0,29	-	0,22
ААТ	-0,16	-0,84**	-0,43	0,3	-0,42	0,64	-0,68*	0,29	-	-	0,22
НЕ/ААТ	0,18	-0,22	-0,48	0,27	0,37	0,1	0,83	-	-	-	0,22
а2макро- глобулін	0,56	-0,82**	0,63	0,05	0,88***	-0,33	0,47	-0,22	-0,53	-0,03	

Примітка * - $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** - $p < 0,001$

Додаток 4.

Кореляційні взаємозв'язки між сироватковими рівнями біомаркерів та клініко - функціональними показниками у хворих на ХОЗЛ з емфізематозний типом (n = 25).

	ІЛ-8	ФНП- α	ЕФР	ТФР- β	ММП-9	ТІМП-1	ММП-9/ ТІМП-1	НЕ	ААТ	НЕ/ААТ	а2макро- глобулін
FEV1%	-0,29	-0,23	-0,45*	0,41	-0,29	-0,04	-0,19	-0,006	-0,32	0,27	0,16
FVC%	-0,5 **	-0,14	-0,16	0,33	-0,19	0,08	-0,18	-0,06	-0,22	0,1	0,02
FEV1/FVC	-0,02	0,3	-0,45	0,24	-0,8**	0,17	-0,79 **	0,11	-0,29	0,83**	0,25
IC%	0,02	0,35	0,06	0,07	-0,06	0,61**	-0,17	0,09	-0,25	0,23	-0,12
RV%	0,37	0,31	0,41	-0,13	0,17	-0,08	0,15	0,08	0,23	-0,11	-0,12
TLC%	0,02	0,46**	0,46**	0,01	0,03	0,28	0,001	0,15	0,11	0,11	-0,11
RV/TLC	0,28	0,2	0,25	-0,32	0,12	-0,14	-0,004	-0,11	0,25	-0,25	0,15
PI max, %	0,13	0,25	0,29	0,11	-0,26	-0,24	-0,06	0,33	0,17	0,38	0,15
DLCO SB	-0,34	-0,02	0,15	0,04	-0,34	0,25	-0,39	-0,14	0,33	-0,28	-0,09
DLCO/VA	0,12	-0,13	0,13	-0,26	-0,04	0,41	-0,21	-0,08	0,39	-0,16	0,25
PaO ₂ , мм.рт.ст	-0,09	-0,24	-0,3	0,08	-0,7**	-0,07	-0,55**	-0,39	0,06	-0,49*	0,17
pCO ₂ , мм.рт.ст	0,32	0,37	0,33	-0,33	0,37	0,05	0,09	0,27	0,09	-0,02	-0,16
СТЛА, мм.рт.ст	0,46*	0,41	-0,2	-0,16	0,13	0,11	0,29	0,08	-0,31	0,31	0,15

Продовження додатку 4

Вік, років	0,21	0,23	0,36	0,05	-0,12	0,61***	-0,17	0,12	0,18	0,1	0,23
Кашель, бали	-0,22	0,12	C\loc *O11	-0,08	-0,13	-0,005	-0,11	-0,39*	-0,19	-0,22	-0,19
Задишка, бали	0,22	0,33	0,34	-0,19	0,39	0,05	0,26	0,05	0,02	-0,11	-0,34
ІКЧ, и/лст	0,31	0,46**	0,28	0,29	0,43*	0,25	0,33	0,32	0,23	0,3	0,08
бМWT, М	-0,1	-0,11	0,09	0,18	-0,05	-0,27	-0,03	0,31	0,13	-0,11	0,23
ІМТ, м/кг ²	0,23	0,26	0,31	-0,43	0,08	0,23	0,01	-0,12	0,39*	-0,25	0,28

Додаток 5.

Кореляційні взаємозв'язки сироваткових рівнів біомаркерів ХОЗЛ у хворих з емфізематозний типом (n = 25).

	ІЛ-8	ФНП- α	ЕФР	ТФР- β	ММП-9	ТІМП-1	ММП-9/ ТІМП-1	НЕ	ААТ	НЕ/ААТ	α 2макро- глобулін
ІЛ-8		0,36	0,4	-0,03	0,19	0,26	0,31	0,58**	0,15	0,46*	0,26
ФНП- α	0,36		0,1	-0,2	0,21	0,49**	0,1	0,13	0,1	0,27	0,54
ЕФР	0,4	0,27		-0,17	0,35	0,44*	0,19	0,44	0,44*	0,15	0,12
ТФР- β	-0,03	-0,2	-0,17		0,12	-0,22	0,09	0,56**	-0,12	0,56**	0,13
ММП-9	0,2	0,21	0,35	0,12		0,25	-	0,57**	-0,09	0,38 ^y	0,23
ТІМП-1	0,27	0,49**	0,44*	-0,22	• 0,25		-	0,28	0,06	0,1	0,27
ММП-9/ ТІМП-1	0,2	0,1	0,19	0,35				0,58**	0,009	0,5**	0,47
НЕ	0,58«	0,13	0,44	0,56**	0,57***	0,28	0,58**		-0,04	-	0,34
ААТ	0,15	0,1	0,44*	-0,12	-0,09	0,06	0,009*	-0,04		-	0,27
НЕ/ААТ	0,46*	0,27	0,15	0,56**	0,37	0,1	0,5**	-	-		0,48
α 2макро-глобулін	0,26	0,54	0,12	0,13	0,23	0,27	0,47	0,34	0,27	0,48	

Примітка * -p < 0,05 ** p < 0,01 ***- p < 0,001

Додаток 6

Кореляційні взаємозв'язки сироваткових рівнів біомаркерів ХОЗЛ у хворих бронхотичного типу (n = 7).

	ІЛ-8	ФНП- α	ЕФР	ТФР- β	VI МП-9	ТІМП-1	ММП-9/ ТІМП-1	НЕ	ААТ	НЕ/ААТ	α 2макро- глобулін
ІЛ-8		0,54	-0,67	-0,5	-0,2	-0,2	0,36	-0,4	-0,56	0,15	0,16
ФНП- α	-0,07	-	0,27	0,26	0,8	0,1	0,64	0,8	0,7	0,8	0,21
ЕФР	1	0,13		0,45	0,14	0,14	0,36	0,3	>о чГК	-0,7	-0,2
ТФР- β	-0,45	0,26	0,45	-	0,67	0,45	0,37	0,95*	-0,11	-0,1	-0,45
ММП-9	0,36	0,8	0,14	0,67		0,43	.	0,9*	0,37	0,5	-0,14
ТІМП-1	-0,38	од	0,14	0,45	0,43	-		0,3	0,6	0,5	0,6
ММП-9/ТІМП-1	0,36	0,8	0,14	0,67				0,9**	0,37	0,5	0,17
НЕ	0,47	О	0,3	0,95*	0,9*	0,3	0,89**	-	0,1		о1
ААТ	-0,49	0,7	-0,14	-0,11	0,37	0,6	0,25*	ОД	«а	-	0,83*
НЕ/ААТ	0,59	0,8	-0,7	-0,1	0,5	0,5	0,79*	к»	-	-	0,5
α 2макро- глобулін	0,16	0,21	-0,2	-0,45	-0,14	0,6	0,17	-0,3	0,83*	0,5	

Примітка * - $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ ***- $p < 0,001$

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Гуменюк М. І. Маркери системного запалення у хворих на ХОЗЛ. / М. І. Гуменюк, І. Ф. Ільїнська, Г. С. Харченко-Севрюкова // Укр. пульмонол. журнал. – 2014. – № 3. – С. 33-36.
2. Бичкова С. А. Клініко-функціональні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого з метаболічним синдромом / С. А. Бичкова // Лікарська справа. – 2014. – № 7-8. – С. 54-59.
3. Дігтяр Н. І. Системне запалення низької інтенсивності як загальна основа хронічного обструктивного захворювання легень та коморбідних станів. / Н. І. Дігтяр, Н. Д. Герасименко, Л. В. Савченко // Укр. пульмонол. журнал. – 2016. – № 3. – С. 64–68.
4. Конопкіна Л. І. Рівень маркерів системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень тяжкого перебігу у залежності від прихильності їх до планової терапії. / Л. І. Конопкіна // Проблеми екології та медицини. – Системне запалення. – Т. 16 – № 5–6. – С. 15–18.
5. Конопкіна Л. І. Діагностична значущість деяких маркерів системного запалення при інфекційному загостренні хронічного обструктивного захворювання легень. / Л. І. Конопкіна // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 3. – С. 31–34.
6. Перцева Т. О. Роль системних запальних процесів у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень. / Т. О. Перцева, Н. А. Саніна // Укр. пульмонол. журнал. – 2012. – № 4. – С. 48–50.
7. Перцева Т. О. Особливості змін рівнів маркерів системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі тривалої адекватної медикаментозної терапії / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, Б. О. Басіна // Галицький лікарський вісник. – 2013. – Т. 20. – № 3. – С. 70–73.
8. Дігтяр Н. І. Системне запалення низької інтенсивності як загальна основа хронічного обструктивного захворювання легень та коморбідних станів

/ Н. І. Дігтяр, Н. Д. Герасименко, Л. В. Савченко [та ін.] // Укр. пульмон. журнал. – 2016. – № 3. – С. 64-68.

9. Басанець А. В. ХОЗЛ професійної етіології: сучасні підходи до контролю захворювання. / А. В. Басанець // Український пульмонологічний журнал. – 2016. – № 4 – С. 59-63.

10. Істоміна О. В. Рівень органоспецифічних ферментів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою. / О. В. Істоміна // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – №1(2) – С. 83-86.

11. Меленевич А. Я. Роль маркерів імунного запалення при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою / А. Я. Меленевич // Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 20 січня 2016 р. / Харківський національний медичний університет. – 2016. – С. 129–130.

12. Фещенко Ю. І. ХОЗЛ в Україні: проблеми и пути решения. / Ю. І. Фещенко // Здоров'я України. 27.03.2015. URL:<http://health.ua.com/article/3876.html> (дата звернення 19.02.2019).

13. Радченко О. М. Гематологічні параметри у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з дистресом та еустресом. / О. М. Радченко, Л. І. Пилипів // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2016 – №16(4) – С. 174–178.

14. Радченко О. М. Гіперлептинемія як маркер тривожно-депресивних розладів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. / О. М. Радченко, Л. І. Пилипів // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє»; 2017 Квіт 20; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ». – 2017. – С

15. Радченко О. М. Лептин крові та психоемоційний статус у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. / О. М. Радченко, Л. І. Пилипів // Психіатрія, неврологія та медична психологія. – 2017 – №4(1) – С. 96-99.
16. Радченко О. М. Лептин крові та функція зовнішнього дихання у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. / О. М. Радченко, Л. І. Пилипів // Буковинський медичний вісник. – 2017 – №21(1) – С. 164-166.
17. Черепій Н. В. Виявлення та оцінка факторів ризику хронічного обструктивного захворювання легень у пацієнтів із вперше встановленим діагнозом. / Н. В. Черепій // Буковинський медичний вісник. – 2017 – №21(2) – С. 121-126.
18. Zuo H. Xie X. Peng J. Wang L. Zhu R. Predictive value of novel inflammation-based biomarkers for pulmonary hypertension in the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / Zuo H. Xie X. // Analytical Cellular Pathology. – 2019.
19. Феценко Ю. І. Адаптована клінічна настанова: Хронічне обструктивне захворювання легень. Ч. 1. / Ю. І. Феценко [та ін.] // Укр. пульмонологічний журнал. – 2019. – №2. – С.5-18. DOI:<https://doi.org/10.31215/2306-4927-2019-104-2-5-18>
20. Радченко О. М. Показник відношення нейтрофілів до лімфоцитів крові при хронічному обструктивному захворюванні легень: клінічне значення. / О. М. Радченко, Л. І. Пилипів, О. В. Федик // Український пульмонологічний журнал. – 2020. – №2 – С. 41-44.
21. Радченко О. М. Роль серомукоїдів в патогенезі внутрішньої патології та діагностичне значення їх визначення. / О. М. Радченко, Л. М. Стрільчук // Практикуючий лікар. – 2017. – №6(2) – С. 45-48.
22. Ковчун А. В. Клінічно-функціональна характеристика хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від показників червоного паростка крові та вмісту розчинних трансферинових рецепторів / А. В. Ковчун, В. В. Кмита, Л. Н. Приступа // Lviv Clinical Bulletin. — 2018. — Vol. 4 (24). — P. 33-38.

23. Кузубова Н. А. Симтоматический эритроцитоз и анемия при хронической обструктивной болезни легких / Н. А. Кузубова, Е. В. Привалова, О. Н. Титова // Врач. — 2013. — № 2. — С. 29–31.

24. Ніколаєва К. Л. Маркери ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легенів. / Ніколаєва К. Л. // Укр. журн. медицини, біології та спорту. – 2020. – Т. 5. – № 3. – С. 215-221.

25. Ніколаєва К. Л. Динаміка маркерів запалення у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні ХОЗЛ у поєднанні з гіпертонічною хворобою під впливом лікування. / К. Л. Ніколаєва // Укр. журн. медицини, біології та спорту. – 2020. – Т. 5. – № 6. С. 150–157.

26. Ніколаєва К. Л. Особливості розвитку легеневої гіпертензії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів. / К. Л. Ніколаєва // Сучасні підходи до терапії та медичної реабілітації хворих з внутрішньою та професійною патологією - 2019 : збірка тез доп. всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участтю (20-21 листоп. 2019 р., м. Запоріжжя). – 2019. – С. 10.

27. Ніколаєва К. Л. Вплив запальних факторів та ендотеліальної дисфункції у становленні легеневої гіпертензії у хворих з ХОЗЛ та вплив на перебіг ЛГ при загостренні ХОЗЛ запального лікування рофлуміластом. / К. Л. Ніколаєва // Сучасні підходи до терапії та медичної реабілітації хворих з внутрішньою та професійною патологією - 2020 : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. (08, 09 та 11 грудня 2020 р., м. Запоріжжя). – 2020. – С. 20.

28. Ніколаєва К. Л. Динаміка маркерів запалення у пацієнтів з легеневою гіпертензією на тлі ХОЗЛ у поєднанні з гіпертонічною хворобою під впливом лікування. / К. Л. Ніколаєва // Сучасні підходи до терапії та медичної реабілітації хворих з внутрішньою та професійною патологією - 2020: тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участтю (20 листоп. 2020 р., м. Запоріжжя). – 2020. – С. 147.

29. Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної

допо-моги при хронічному обструктивному захворюванні легень». URL:http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131008_0868.html (дата звернення 29.03.2019).

30. Фещенко Ю. І. Хронічне обструктивне захворювання легень: нові відтінки проблеми: монографія. К / Ю. І. Фещенко, Ю. Б. Чайковський, М. М. Островський [та ін.] // Івано-Франківськ. – 2016. – С. 399

31. Треумова С. І. Хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з метаболічним синдромом. / С. І. Треумова, Є. Є. Петров, В. П. Боряк // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – С. 33–36.

32. Оспанова Т. С. Фенотип ХОЗЛ – шлях до персоніфікованої медицини XXI століття / Т. С. Оспанова, Ж. Д. Семидоцька, І. А. Чернякова І. А. [та ін.] // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. Пульмонологія. – 2017. – № 1. – С. 95–101.

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

34. Kochuyeva M. M. Osoblyvosti protsesiv zapalennya pry kardiopul'monal'niy polimorbidnosti [Features of inflammatory processes in cardiopulmonary polymorbidity] / M. M. Kochuyeva, H. A. Tymchenko // Mizhnarodnyy medychnyy zhurnal. – 2019. – №1(97). – P. 5-9.

35. Chazova I. E. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: clinical characteristics and treatment (according to the national register of arterial hypertension) / I. E. Chazova, N. V. Lazareva // Therapeutic archive. – 2019. – №91(3). – P. 4-10.

36. Cazzola M. An overview of the current management of chronic obstructive pulmonary disease: can we go beyond the GOLD recommendations? / M. Cazzola, P. Rogliani, E. Puxeddu, J. Ora, M. G. Matera // Expert review of respiratory medicine. – 2018. – №12(1). – P. 43-54.

37. Thimraj T. A. Comparison of serum cytokine profiles among biomass- and tobacco smoke induced COPD patients in a South Indian population: A pilot study / T. A. Thimraj // European Respiratory Journal. – 2017. – Vol. 50 (61). – P. 420

38. Kumor-Kisielewska A. Assessment of leptin and resistin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. / A. Kumor-Kisielewska, D. Kierszniewska-Stepien, T. Pietras [et al] // *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. – 2013. – №123(5). – P. 215–220.
39. Wouters E. F. Personalized medicine and chronic obstructive pulmonary disease. / E. F. Wouters [et al] // *Curr Opin Pulm Med*. – 2017. – №23(3). – P.241–246.
40. Global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung diseases. NHLB/WHO workshop report. URL:<http://www.goldcopd.com> (Last accessed 06.02.2019).
41. Dadvand P. Air pollution and biomarkers of systemic inflammation and tissue repair in COPD patients / P. Dadvand, J. Respir [et al.] // – 2014. – №44. – P. 603–613.
42. Bigna J. J. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis / J. J. Bigna , A. M. Kenne , S. L. Asangbeh, A. T. Sibetcheu // *Lancet Glob. Health*. – 2018. – №6. – P. 193–202.
43. Tian-Lai Lin J. Correlations between serum amyloid A, Creactive protein and clinical indices of patients with acutely exacerbated chronic obstructive / J. Tian-Lai Lin // *Clin Lab Anal*. – 2019. – №33. – No. 4.
44. Van Eeden S. F. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease / S. F. Van Eeden, D. D. Sin // *Respiration* – 2008. – №75 (2).
45. Saito A. TGF- β Signaling in Lung Health and Disease / A. Saito // *J Mol Sci*. – 2018. – №19. – No. 8. – P. 2460.
46. Menezes A. M. The PLATINO study: description of the distribution, stability, and mortality according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease classification from 2007 to 2017 / A. M. Menezes [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2017. – Vol. 12. – P. 1491-1501.

47. Погребняк О. О. Огляд сучасних рекомендацій з ведення хворих із хронічних обструктивних хвороб легень: підсумки Міжнародного конгресу «Профілактика. Антиейджінг» / О. О. Погребняк // Ліки України. – 2015. – № 7. – С.193.
48. Morello Gearhart A. Lung Cytokines and Systemic Inflammation in Patients with COPD. / A. Morello Gearhart, R. Cavallazzi // The University of Louisville Journal of Respiratory Infections. – 2017. – №1(4).
49. Dorneles G. P. Cytokine response to the 6-min walk test in individuals with different degrees of COPD / G. P. Dorneles, P. Vianna, D. Del Duca Lima [et al.] // Clin. Respir. J. – 2015. – №10 (3).
50. Mac Mahon. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT / MacMahon // Radiology. – 2017. – P. 161-169.
51. Morello Gearhart A. Cytokines and Systemic Inflammation in Patients with COPD. / A. Morello Gearhart, R. Cavallazzi // The University of Louisville Journal of Respiratory Infections. – 2017. – №1(4).
52. Shapiro S. D. The macrophage in chronic obstructive pulmonary disease/ S. D. Shapiro, B. Meshi, T. Z. Vitalis, D. Lonescu [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – №160. – P. 29-32 .
53. Culpitt S. V. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease / S. V. Culpitt, J. A. Nightingale, P. J. Barnes // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – №160 – P. 1635-1639.
54. Machado MPA. Alvarez B. I. Duarte GHG. Association between anemia and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in Cartagena Colombia: a prospective cohort study. / B. I. Alvarez // Medwave. – 2019. – №19(2).
55. Fushtey I. M. Levels of markers of systemic inflammatory response among patients with pulmonary hypertension in COPD. / I. M. Fushtey, K. L. Nikolaieva // Східноукраїнський мед. журн. – 2020. – № 8(1). – С. 84-90.
56. Fushtey I. M. The biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in detection patients with pulmonary hypertension on the background of

COPD. / I. M. Fushtey, K. L. Nikolaieva // Biological Markers and Guided Therapy. – 2020. – Vol. 7. – N 1. – P. 17-24.

57. Rennard S. I. Inflammation and repair processes in chronic obstructive pulmonary disease / S. I. Rennard // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – №160. – P. 12-16.

58. Bank F. Evidence for crucial role of neutrophil - derived serine proteases in the inactivation of interleukin - 6 at sites of inflammation / F. Bank, B. Küpper, D. Reinhold [et al.] // FEBS Lett. – 2009. – №461 – P.235-240.

59. Sadallah Hess C. Elastase and metalloproteinase activities regulate soluble complement receptor1 release / C. Sadallah Hess, S. Miot [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2009. – №29 – P. 3754-3761.

60. Le - Barillec K. Proteolysis of monocyte CD 14 by human leukocyte elastase inhibits lipopolysaccharide - mediated cell activation / K. Le – Barillec, M. Si- Tahar, V. Balloy, M. Chignard // J. Clin. Invest. – 2009. – №103. – P.1039-1046.

61. Chung Y. Ferret tracheal epithelial cells grown in vitro are resistant to lethal injury by activated neutrophils. / Y. Chung, C. M. Kerckstnar, P. B. Davis // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol – 2011. – №.5 – P.125-132.

62. Shapiro S. D. Matrix metalloproteinases. Matrix degradation and more / S. D. Shapiro, R. M. Senior // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2009. – №20 – P. 1100–1102.

63. Carp H. Potential mechanism of emphysema: alpha 1 - proteinase inhibitor recovered from lungs of cigarette smokers contains oxidized methionine and has decreased elastase inhibitory capacity / H. Carp, F. Miller, J. R. Hoidal , A. Janoff // Proc. Natl. Acad. Sei. USA – 2009. – №79 – P. 2041-2045.

64. Guest P. J. High resolution computed tomography (HRCT) in emphysema associated with alpha - 1 - antitrypsin deficiency / P. J. Guest, D. M. Hansell // Clin. Radiol. – 2009. – №45 – P.260-266.

65. Warner R. L. The role of Metalloelastase in Immune Complex - Tnduced Acute Lung Injury / R.L. Warner, C.S. Lewis, L. Beltran [et al.] // Am. J. Path. – 2011. – №58 – P. 2139-2144.

66. Zhu Y. Collaborative interactions between neutrophil elastase and metalloproteinases in extracellular matrix degradation in three - dimensional collagen gels / Y. Zhu, X. Liu, C. M. Skold [et al.] // *Respir Res.* – 2011. – №.2 (5) – P. 300-305.