

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**КОВЧУН АННА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК: 616.24-007.272:616.155.194-052-071-085043.5

ДИСЕРТАЦІЯ  
**ОПТИМІЗАЦІЯ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА  
ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ  
ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

222 – медицина  
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_Ковчун А. В.

Науковий керівник: Приступа Людмила Никодимівна, доктор медичних наук,  
професор

Суми – 2021

## АНОТАЦІЯ

*Ковчун А. В.* Оптимізація диференціальної діагностики та лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Сумський державний університет, Медичний інститут, Суми, 2021.

Дисертація присвячена удосконаленню диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) на підставі визначення вмісту гепсидину та оптимізації лікування анемії хронічного захворювання (АХЗ).

Для досягнення поставленої мети до дослідження були залучені пацієнти за таких умов: підписання інформованої згоди, вік 40 років і більше, наявність діагнозу ХОЗЛ у стадії загострення. Пацієнти не були включені у дослідження за умов наявності тяжких супутніх захворювань (туберкульозу легень, онкопатології, алкогольної та/або наркотичної залежності, СНІДу, серцевої недостатності ІІБ, ІІІ стадій, системних автоімунних захворювань, а також декомпенсованої печінкової або ниркової недостатності), наявності встановленого джерела кровотечі (ускладнення виразкової хвороби, неспецифічний виразковий коліт, хронічний геморой та ін.), попередньо діагностованих анемії (мегалобластні, апластичні, гемолітичні), анемії тяжкого ступеня (гемоглобін < 80 г/л), швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, застосування іАПФ, період вагітності чи лактації. Діагностику та лікування ХОЗЛ здійснювали згідно з Наказом МОЗ України № 555 «Хронічне обструктивне захворювання легень» від 27.06.2013 року та глобальної стратегії з діагностики, ведення та запобігання ХОЗЛ (GOLD, 2014), анемії – уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» № 709 від 02.11.2015 року і рекомендацій ВОЗ (2015). Для верифікації наявності АХЗ

обов'язковими критеріями були: вміст гемоглобіну нижче за референтні значення (120 г/л для жінок та 130 г/л для чоловіків), вміст розчинних трансферинових рецепторів (рТФР) у межах референтних значень (8,7–27,1 нмоль/л), залізодефіцитної анемії (ЗДА) – вміст рТФР вище від референтних значень.

Дослідження було проведено у два етапи: 1 етап було присвячено дослідженню лабораторних та клінічних особливостей перебігу ХОЗЛ за наявності АХЗ; 2 – визначенню ефективних схем лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ. До 1-го етапу дослідження було включено 202 хворих на ХОЗЛ у стадії загострення, які відповідали вищезазначеним критеріям включення. Серед цих хворих було виявлено 33 пацієнти з АХЗ. Для проведення 2-го етапу дослідження, з метою одержання достовірних результатів та адекватного оцінювання клініко-лабораторної ефективності лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ було обстежено ще 120 хворих на ХОЗЛ у стадії загострення, з яких у 21 пацієнта було виявлено АХЗ, проте лише 19 пацієнтів з АХЗ погодилося взяти участь у дослідженні щодо корекції лікування виявленої у них анемії. Таким чином, у дослідженні з вивчення ефективності лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ прийняло участь 52 пацієнти.

Групу контролю становили 62 практично здорові особи, які проходили обстеження на базі КНП СМР «Сумська міська клінічна поліклініка № 3».

Усім обстеженим пацієнтам проводили загальноклінічні, лабораторні та інструментальні дослідження. До комплексу лабораторних обстежень входили дослідження показників обміну заліза, включаючи рТФР, визначення вмісту гепсидину та С-реактивного протеїну (С-РП). Визначення вмісту еритропоетину (ЕПО) проводили всім хворим на ХОЗЛ з АХЗ, 10 пацієнтам із ЗДА та 62 особам із групи контролю. Усім пацієнтам було проведено бронходилятаційну пробу, тест оцінки ХОЗЛ та рівня диспное (опитувальники САТ та mMRC). Статистичну обробку результатів проведена з використанням програми SPSS-21.

Серед 202 хворих на ХОЗЛ було 129 (63,9 %) чоловіків та 73 (36,1 %) жінки. Згідно з GOLD 2014 р., передбачається визначення груп хворих А, В, С, D, до групи А увійшло 30 (14,9 %) хворих; до групи В – 91 (45,0 %) пацієнт; до групи С – 78 (36,6 %) пацієнтів; до групи D – 3 (1,5 %) хворих (у зв'язку з малою чисельністю були виключені із подальшого описового статистичного аналізу). Розподіл хворих за ступенем обструкції проводили відповідно до класифікації, наведеної в глобальній стратегії з діагностики, ведення та запобігання ХОЗЛ GOLD 2014 р, згідно з якою I ступінь обструкції діагностовано в 37 (18,3 %) пацієнтів, II ступінь – у 85 (42,1 %) пацієнтів, III ступінь – у 79 (39,1 %) пацієнтів, та IV ступінь – в 1 (0,5 %) пацієнта (у зв'язку з малою чисельністю був виключен із подальшого описового статистичного аналізу).

Проаналізувавши дані клінічного аналізу крові нами було одержано чотири досліджувані групи: 1-ша група – 144 хворих на ХОЗЛ без анемії, 2-га група – 33 хворих на ХОЗЛ з АХЗ, 3-тя група – 12 хворих на ХОЗЛ з еритроцитозом, 4-та група – 13 хворих на ХОЗЛ із ЗДА. Таким чином, частота анемії у хворих на ХОЗЛ становила 22,7 %, серед яких 28,2 % мали ЗДА, а 71,8 % – АХЗ, у той час як еритроцитоз було виявлено у 6 % хворих.

Згідно з аналізом клінічних особливостей перебігу ХОЗЛ та АХЗ виявлено, що у таких пацієнтів частіше відмічалися кашель, задишка, дифузні хрипи порівняно з хворими інших груп (для усіх показників  $p < 0,05$ ), а рівень  $ОФВ_1$  був нижчим порівняно з хворими без анемії ( $p < 0,001$ ). За наявності анемії (АХЗ або ЗДА) кількість балів за САТ була вищою ( $14,4 \pm 1,70$  та  $18,61 \pm 2,20$ ) порівняно з пацієнтами без анемії ( $9,54 \pm 0,43$ ) та з еритроцитозом ( $8,9 \pm 0,9$ ) (для усіх показників  $p < 0,05$ ), проте відмінності щодо рівня диспное виявлені не були (1 група –  $1,43 \pm 0,079$ ; 2 група –  $1,75 \pm 0,22$ ; 3 група –  $1,16 \pm 0,29$ ; 4 група –  $1,92 \pm 0,17$ ; для усіх показників  $p > 0,05$ ). Вищезазначені факти диктують необхідність пошуку ефективних схем лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ.

Було виявлено, що АХЗ спостерігається у хворих на ХОЗЛ з II–IV ступенями обструкції за GOLD та не спостерігається у хворих на ХОЗЛ з I ступенем обструкції за GOLD. АХЗ зустрічається у 9,5 % хворих з II ступенем обструкції за GOLD, у 30,0 % – з III ступенем обструкції за GOLD. Отже, частота АХЗ зростає відповідно до ступеня обструкції. Нами було встановлено, що частота АХЗ зростає відповідно до тяжкості основного захворювання (8,8 % серед пацієнтів групи В, 23,5 % – групи С). Таким чином, наявність АХЗ у хворих на ХОЗЛ підвищує ризик виникнення несприятливих подій та загострень у майбутньому. Нами не встановлено статистично значущих відмінностей щодо частоти анемії залежно від ІМТ ( $p = 0,304$ ;  $\chi^2 = 7,191$ ).

Згідно з аналізом показників обміну заліза, хворі на ХОЗЛ із ЗДА мали достовірно нижчий вміст сироваткового заліза (СЗ) та феритину, а вміст загальної залізо зв'язувальної здатності сироватки крові (ЗЗЗЗ), ненасиченої залізо зв'язувальної здатності сироватки крові (НЗЗЗ) і трансферину в цій групі хворих виявився вищим порівняно з таким у хворих на ХОЗЛ без анемії, з АХЗ та еритроцитозом. У групі хворих на ХОЗЛ з АХЗ вміст СЗ був достовірно нижчим порівняно з хворими без анемії та еритроцитозом і достовірно вищим порівняно з хворими із ЗДА, але в той самий час ці пацієнти мали достовірно вищий вміст феритину, що виключає залізодефіцит як причину розвитку цієї анемії. Виявлений знижений вміст трансферину у хворих з АХЗ може бути зумовлений тим, що він вважається «негативним білком» гострої фази, а підвищений вміст феритину може бути пояснений тим, що феритин є «білком гострої фази».

Нами було з'ясувано, що у групі хворих з АХЗ є позитивні кореляційні зв'язки між вмістом гемоглобіну та трансферину ( $r = 0,578$ ;  $p < 0,001$ ), негативні кореляційні зв'язки між вмістом гемоглобіну та mMRC ( $r = -0,355$ ;  $p = 0,042$ ), гемоглобіну й САТ ( $r = -0,384$ ;  $p = 0,027$ ), які свідчать про наявність обтяжливого впливу АХЗ на клінічний перебіг ХОЗЛ.

Визначення вмісту маркерів запалення, таких як гепсидин, С-РП та феритин у хворих на ХОЗЛ з АХЗ продемонструвало їх достовірно вищий вміст порівняно з пацієнтами без анемії, еритроцитозом та ЗДА. Негативний кореляційний зв'язок між умістом гепсидину та гемоглобіну ( $r = -0,435$ ;  $p = 0,001$ ) доводить необхідність визначення вмісту гепсидину для диференціальної діагностики АХЗ та ЗДА у хворих на ХОЗЛ, а позитивні кореляційні зв'язки між умістом гепсидину та феритином ( $r = 0,507$ ;  $p < 0,001$ ), С-РП ( $r = 0,893$ ;  $p < 0,001$ ), підтверджують їх вплив на гіперпродукцію гепсидину та, як наслідок, розвиток АХЗ.

Згідно з аналізом умісту ЕПО у пацієнтів з АХЗ та ЗДА, хворі з АХЗ мали достовірно нижчий ( $6,97 \pm 0,49$  мОд/мл;  $p < 0,001$ ) вміст ЕПО порівняно з пацієнтами із ЗДА ( $35,04 \pm 0,92$  мОд/мл) та групи контролю ( $13,65 \pm 1,47$  мОд/мл).

З метою дослідження ефективності лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ 52 пацієнтів було поділено на три лікувальні підгрупи: А (20 пацієнтів), В (20 пацієнтів) та С (12 хворих). У період лікування загострення призначали системні стероїди, бронхолітики короткої дії – за потреби, антибактеріальну терапію – за наявності ознак бактеріального загострення ХОЗЛ. Після закінчення лікування загострення (7 діб) всі пацієнти А–С груп продовжували одержувати базисне лікування. Хворі групи А на додаток отримували 80 мг двовалентного заліза (Тардиферон) двічі на добу упродовж 4 тижнів; В – 100 мг сахарозного комплексу гідроксиду заліза (ІІІ) внутрішньовенно (Суфер) тричі на тиждень упродовж 4 тижнів; С групи – 100 мг сахарозного комплексу гідроксиду заліза (ІІІ) внутрішньовенно (Суфер) та рекомбінантний ЕПО людини 3 000 МО (Емавейл) підшкірно тричі на тиждень упродовж 4 тижнів. Визначення вмісту гемоглобіну, СЗ, феритину, гепсидину та С-РП проводили до початку лікування (візит 1), після закінчення лікування загострення (візит 2, 8-ма доба від госпіталізації) та після закінчення антианемічного лікування (візит 3, 36-та доба від госпіталізації); вміст ЕПО визначали до початку лікування. Оцінювання

клінічних симптомів ХОЗЛ та АХЗ, визначення балів за САТ і рівня диспное, а також ОФВ<sub>1</sub> проводили на 1-шу та 36-ту доби лікування.

Оцінювання вмісту ЕПО у хворих на ХОЗЛ з АХЗ продемонструвало нам відсутність достовірних відмінностей між групами А – С ( $p = 0,979$ ). Зважаючи на те, що рекомбінантний ЕПО людини збільшує ризик тромбозів, було оцінено ризик виникнення ТГВ та ТЕЛА за шкалами Уельса хворим цієї групи на візиті 2 і наприкінці кожного тижня лікування ЕПО.

Нами було встановлено, що включення сахарозного комплексу гідроксиду заліза (ІІІ) та ЕПО до лікування хворих на ХОЗЛ сприяло зниженню вмісту гепсидину ( $22,55 \pm 2,64$  нг/дл; ( $p < 0,001$ ); С-РП ( $1,89 \pm 0,12$  мг/дл; ( $p < 0,001$ )) та феритину (у чоловіків –  $351,17 \pm 9,25$  мкг/л; ( $p < 0,001$ ), у жінок –  $131,33 \pm 7,76$  мкг/л; ( $p = 0,039$ )) порівняно з пацієнтами, які отримували пероральні (гепсидин –  $27,56 \pm 1,10$  нг/дл; ( $p < 0,001$ ), С-РП –  $2,94 \pm 0,06$ ; ( $p < 0,001$ ), феритин (у чоловіків –  $409,38 \pm 4,8$ ;  $p < 0,001$ ; у жінок –  $185,57 \pm 12,76$ ; ( $p = 0,002$ )) або внутрішньовенні препарати заліза (гепсидин –  $27,45 \pm 2,81$  нг/дл; ( $p < 0,001$ ), С-РП –  $2,86 \pm 0,13$ ; ( $p < 0,001$ ), феритин (у чоловіків –  $399,42 \pm 29,0$ ; ( $p < 0,001$ ), у жінок –  $184,38 \pm 5,70$ ; ( $p = 0,001$ )), що може бути зумовлено плейотропним протизапальним ефектом ЕПО. Крім зниження вмісту гепсидину, С-РП та феритину, комбіноване лікування препаратами заліза й ЕПО сприяло збільшенню вмісту гемоглобіну в чоловіків до  $123,85 \pm 6,7$  г/л; ( $p = 0,001$ ), в жінок – до  $125,66 \pm 1,52$  г/л; ( $p = 0,05$ ), СЗ – до  $18,27 \pm 0,56$  мкмоль/л; ( $p < 0,001$ ), порівняно з пероральними (збільшення вмісту гемоглобіну в чоловіків до  $108,84 \pm 2,11$  г/л; ( $p < 0,001$ ), в жінок – до  $109,42 \pm 2,43$  г/л; ( $p = 0,006$ ), СЗ – до  $10,83 \pm 2,04$  мкмоль/л; ( $p < 0,001$ )) та внутрішньовенними (збільшення вмісту гемоглобіну в чоловіків до  $109,33 \pm 4,86$  г/л; ( $p < 0,001$ ), в жінок – до  $107,62 \pm 2,19$  г/л; ( $p = 0,002$ ), СЗ – до  $11,44 \pm 2,73$  мкмоль/л; ( $p < 0,001$ )) препаратами заліза.

Вища протизапальна й антианемічна ефективність комбінованого лікування АХЗ асоційована з більш вираженим покращенням клінічного перебігу ХОЗЛ та АХЗ: зменшенням частоти слабкості, головного болю,

запаморочення, тахікардії, задишки (для усіх показників  $p < 0,05$ ), порівняно з монотерапією пероральними і парентеральними препаратами заліза. Це супроводжувалося більш вагомим зниженням рівня диспное за mMRC –  $1,0 \pm 0,24$ ;  $p = 0,008$ , підвищенням показника  $\text{ОФВ}_1$  –  $55,75 \pm 8,59 \%$ ;  $p = 0,001$ , покращенням балу за САТ –  $9,33 \pm 1,57$ ;  $p = 0,003$ , порівняно з хворими, які отримували монотерапію пероральними препаратами заліза ( $1,20 \pm 0,172$ ; ( $p = 0,317$ );  $44,35 \pm 5,71 \%$ ; ( $p < 0,001$ );  $10,40 \pm 0,990$ ; ( $p = 0,380$ )) та парентеральними препаратами заліза ( $1,35 \pm 0,209$ ; ( $p = 0,096$ );  $46,30 \pm 7,44$ ; ( $p = 0,002$ );  $13,25 \pm 1,955$ ; ( $p = 0,057$ )) відповідно.

*Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, анемія хронічного запалення, гепсидин, еритропоетин.*

## ANNOTATION

Kovchun A. V. Optimization of differential diagnosis and treatment of anemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy on a specialty 222 – "Medicine". – Sumy State University, Sumy, 2021.

The dissertation is devoted to improving the differential diagnosis of anemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) based on the determination of the hepcidin content and optimization of the treatment of anemia of chronic disease (ACD).

To achieve this goal, patients were included in the study under the following conditions: signing an informed consent, age 40 or more, the presence of a diagnosis of COPD in the stage of exacerbation. Patients were not included in the study in the presence of severe concomitant severe comorbid conditions (pulmonary tuberculosis, oncopathology, alcohol and/or drug abuse, AIDS, stage II or III heart failure, as well as decompensated hepatic or renal failure), known



source of bleeding (complications of peptic ulcer, chronic ulcerative colitis, chronic hemorrhoids, etc.), previously diagnosed true anemias (megaloblastic, aplastic, hemolytic), use of ACE inhibitors, pregnancy or lactation, severe anemia (hemoglobin  $<80$  g/l), glomerular filtration rate  $<60$  ml/1.73 m<sup>2</sup>, the use of an ACE inhibitor, the period of pregnancy or lactation. The diagnosis and treatment of COPD was carried out according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 555 "Chronic obstructive pulmonary disease" dated 27.06.2013 and the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD, 2014), anemia – by unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical help "Iron deficiency anemia" No. 709 dated 02.11.2015 and WHO recommendations (2015). ACD was diagnosed at the level of hemoglobin lower than the reference values (120 g/l for women and 130 g/l for men), soluble transferrin receptors (sTfR) within the reference values (8.7–28.1 nmol/L), iron deficiency anemia (IDA) was diagnosed at sTfR  $> 28.1$  nmol/L.

The study was carried out in two stages: stage 1 was devoted to the study of laboratory and clinical features of the course of COPD in the presence of ACD; 2 – determination of effective treatment regimens for ACD in patients with COPD. The first stage of the study included 202 patients with COPD in the stage of exacerbation who met the above inclusion criteria. 33 patients were with ACD. To conduct the 2<sup>nd</sup> stage of study, in order to obtain reliable results and adequately assess the clinical and laboratory effectiveness of the treatment of ACD in patients with COPD, 120 patients with COPD in the stage of exacerbation were examined, of which 21 patients were found to have ACD, but only 19 patients with ACD agreed to take part in the study take part in a study on the treatment of anemia identified in them. Thus, 52 patients took part in the study devoted to the study of the effectiveness of ACD treatment in patients with COPD. The control group consisted of 62 apparently healthy individuals who were examined at the communal non-profit enterprise of the Sumy city council "Sumy City Clinical Polyclinic No. 3".

All patients underwent general clinical, laboratory and instrumental studies. The complex of laboratory studies included studies of indicators of iron metabolism, including sTfR, determination of the content of hepcidin and C-reactive protein (C-RP). Determination of the content of erythropoietin (EPO) was carried out in all patients with COPD and ACD, 10 patients with IDA and 62 individuals from the control group. All patients underwent bronchodilation test, COPD assessment test and dyspnea level (CAT and mMRC questionnaires). Statistical data were processed using SPSS-21 program.

Among 202 patients with COPD, there were 129 (63.9 %) men and 73 (36.1 %) women. According to GOLD 2014, it is envisaged to define groups of patients A, B, C, D, group A included 30 (14.9 %) patients; group B – 91 (45.0 %) patients; group C – 78 (36.6 %) patients; group D – 3 (1.5 %) patients (due to the small number, they were excluded from further descriptive statistical analysis). The distribution of patients according to the degree of obstruction was carried out in accordance with the classification given in the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD GOLD 2014, according to which the I degree of obstruction was diagnosed in 37 (18.3%) patients, II degree – In 85 (42, 1 %) of patients, grade III – in 79 (39.1 %) patients, and grade IV – in 1 (0.5 %) patient (due to the small number, he was excluded from further descriptive statistical analysis).

After analyzing the data of the clinical blood test, we obtained four study groups: group 1 – 144 patients with COPD without anemia, group 2 – 33 patients with COPD and ACD, group 3 – 12 patients with COPD with erythrocytosis, group 4 – 13 patients with COPD and IDA. Thus, the incidence of anemia in patients with COPD was 22.7 %, among which 28.2 % had IDA, and 71.8% had ACD, while erythrocytosis was detected in 6 % of patients.

According to the analysis of the clinical features of the course of COPD and ACD, it was found that such patients were more likely to have cough, shortness of breath, diffuse wheezing compared to patients in other groups (for all indicators  $p < 0.05$ ), and the level of FEV<sub>1</sub> was lower than in patients without anemia ( $p <$

0.001). In the presence of anemia (ACD or IDA), the number of points by the CAT was higher ( $14.4 \pm 1.70$  and  $18.61 \pm 2.20$ ) compared with patients without anemia ( $9.54 \pm 0.43$ ) and with erythrocytosis ( $8.9 \pm 0.9$ ) (for all indicators  $p < 0.05$ ), however, no differences in the level of dyspnea were found (group 1 –  $1.43 \pm 0.079$ , group 2 –  $1.75 \pm 0.22$ , group 3 –  $1.16 \pm 0.29$ , group 4 –  $1.92 \pm 0.17$ , for all indicators  $p > 0.05$ ). The above facts dictate the need to search for effective treatment regimens for ACD in patients with COPD.

It was found that ACD is observed in patients with COPD with II–IV degrees of obstruction behind GOLD and isn't observed in patients with COPD with I degree of obstruction after GOLD. ACD occurs in 9.5 % of patients with II degree of obstruction by GOLD, in 30.0 % – with III degree of obstruction by GOLD. So, the frequency of ACD increases according to the degree of obstruction. We found that the frequency of ACD increases in accordance with the severity of the underlying disease (8.8 % among patients in group B, 23.5 % in group C). Thus, the presence of ACD in patients with COPD increases the risk of adverse events and exacerbations in the future. We haven't found statistically significant differences in the incidence of anemia depending on BMI ( $p = 0.304$ ;  $\chi^2 = 7.191$ ).

According to the analysis of iron metabolism indices, patients with COPD and IDA had significantly lower levels of serum iron (SI) and ferritin, but the content of total iron-binding capacity (TIBC), unsaturated iron-binding capacity and transferrin in this group of patients was higher than that in patients with COPD without anemia, with ACD and erythrocytosis. In the group of COPD patients with ACD, the content of SI was significantly lower than in patients without anemia and erythrocytosis and significantly higher than in patients with IDA, but at the same time, these patients had a significantly higher ferritin content, which excludes iron deficiency as the cause of the development of this anemia. The reduced content of transferrin in patients with ACD may be due to the fact that it is considered a "negative protein" of the acute phase, and the increased content of ferritin can be explained by the fact that ferritin is an "acute phase protein".

We found that in the group of patients with ACD there were positive correlations between the content of hemoglobin and transferrin ( $r = 0.578$ ;  $p < 0.001$ ), negative correlations between the content of hemoglobin and mMRC ( $r = -0.355$ ,  $p = 0.042$ ), hemoglobin and C-RP ( $r = -0.384$ ;  $p = 0.027$ ), which indicate the presence of an aggravating effect of ACD on the clinical course of COPD.

Determination of the content of inflammatory markers such as hepcidin, C-RP and ferritin in patients with COPD and ACD demonstrated their significantly higher content compared with patients without anemia, erythrocytosis and IDA. The negative correlation between the content of hepcidin and hemoglobin ( $r = -0.435$ ;  $p = 0.001$ ) proves the need to determine the content of hepcidin for the differential diagnosis of ACD and IDA in patients with COPD, and positive correlations between the content of hepcidin and ferritin ( $r = 0.507$ ;  $p < 0.001$ ), C-RP ( $r = 0.893$ ;  $p < 0.001$ ), confirming their effect on the hyperproduction of hepcidin and, as a consequence, the development of ACD.

According to the analysis of EPO content in patients with ACD and IDA, patients with ACD had significantly lower ( $6.97 \pm 0.49$  mU/ml,  $p < 0.001$ ) EPO content compared with patients with IDA ( $35.04 \pm 0.92$  mU/ml) and control group ( $13.65 \pm 1.47$  mU/ml).

In order to study the effectiveness of ACD treatment in patients with COPD, 52 patients were divided into three treatment subgroups: A (20 patients), B (20 patients) and C (12 patients). During the treatment of exacerbation, systemic steroids were prescribed, short-acting bronchodilators – if necessary, antibiotic therapy – in the presence of signs of a bacterial exacerbation of COPD. After the end of the treatment of the exacerbation (7 days), all patients in groups A–C continued to receive basic treatment. Patients of group A in addition received 80 mg of ferrous iron (Tardiferon) twice a day for 4 weeks, B – 100 mg of sucrose complex of iron (III) hydroxide (Sufer) three times a week for 4 weeks, C – 100 mg sucrose complex of iron (III) hydroxide (Sufer) and recombinant human EPO 3000 IU (Emavail) subcutaneously three times a week for 4 weeks. Determination of the content of hemoglobin, SI, ferritin, hepcidin and C-RP was carried out

before the start of treatment (visit 1), after the end of exacerbation treatment (visit 2, 8<sup>th</sup> day from hospitalization) and after the end of antianemic treatment (visit 3, 36<sup>th</sup> day from hospitalization), the EPO content was determined before the start of treatment. The assessment of the clinical symptoms of COPD and ACD, the determination the number of points by the CAT and the level of dyspnea and FEV<sub>1</sub> were carried out on the 1<sup>st</sup> and 36<sup>th</sup> days of treatment.

Evaluation of the EPO content in patients with COPD with ACD showed us the absence of significant differences between groups A – C ( $p = 0.979$ ). Despite the fact that recombinant human EPO increases the risk of thrombosis, the risk of DVT and PE was assessed on the Wells criteria for patients in this group at visit 2 and at the end of each week of EPO treatment.

We found that the inclusion of a sucrose complex of iron (III) hydroxide and EPO in the treatment of patients with COPD contributed to a decrease in the hepcidin content ( $22.55 \pm 2.64$  ng/dL; ( $p < 0.001$ ), C-RP ( $1.89 \pm 0,12$  mg/dl; ( $p < 0.001$ ) and ferritin (in men –  $351.17 \pm 9.25$   $\mu$ g/l ( $p < 0.001$ ), in women –  $131.33 \pm 7.76$   $\mu$ g/l ( $p = 0.039$ )) compared with patients who received oral (hepcidin –  $27.56 \pm 1.10$  ng/dl; ( $p < 0.001$ ), C-RP –  $2.94 \pm 0.06$ , ( $p < 0.001$ ), ferritin (in men –  $409.38 \pm 4.8$ ;  $p < 0.001$ , in women –  $185.57 \pm 12.76$ , ( $p = 0.002$ )) or intravenous drugs of iron (hepcidin –  $27.45 \pm 2.81$  ng/dL; ( $p < 0.001$ ), C-RP –  $2.86 \pm 0.13$ , ( $p < 0.001$ ), ferritin (in men –  $399.42 \pm 29.0$ , ( $p < 0.001$ ), in women –  $184.38 \pm 5.70$  ; ( $p = 0.001$ )), which may be due to the pleiotropic anti-inflammatory effect of EPO. In addition to reducing the content of hepcidin, C-RP and ferritin, combined treatment with iron and EPO increased the hemoglobin content in men to  $123.85 \pm 6.7$  g/l ( $p = 0.001$ ), in women – up to  $125.66 \pm 1.52$  g/l; ( $p = 0.05$ ), SI – up to  $18.27 \pm 0.56$   $\mu$ mol/l; ( $p < 0.001$ ) compared with oral (increase in hemoglobin content in men up to  $108.84 \pm 2.11$  g/l ( $p < 0.001$ ), in women – up to  $109.42 \pm 2.43$  g/l ( $p = 0.006$ ), SI – up to  $10.83 \pm 2.04$   $\mu$ mol/L ( $p < 0.001$ )) and intravenous (increase in hemoglobin content in men to  $109.33 \pm 4.86$  g/L ( $p < 0.001$ ), in women – up to  $107.62 \pm 2.19$  g/l ( $p = 0.002$ ), SI – up to  $11.44 \pm 2.73$   $\mu$ mol/l ( $p < 0.001$ )) drugs of iron.

Higher anti-inflammatory and antianemic efficacy of the combined treatment of ACD is associated with a more pronounced improvement in the clinical course of COPD and ACD: a decrease in the frequency of weakness, headache, dizziness, tachycardia, shortness of breath (for all indicators  $p < 0.05$ ) compared with oral and parenteral drugs of iron. This was accompanied by a more significant decrease in the level of dyspnea by mMRC –  $1.0 \pm 0.24$ ;  $p = 0.008$ , an increase in the FEV<sub>1</sub> –  $55.75 \pm 8.59\%$ ;  $p = 0.001$ , improvement the number of points by the CAT –  $9.33 \pm 1.57$ ;  $p = 0.003$  compared with patients who receiving monotherapy with oral ( $1.20 \pm 0.172$ ; ( $p = 0.317$ ),  $44.35 \pm 5.71 \%$ ; ( $p < 0.001$ ),  $10.40 \pm 0.990$ ; ( $p = 0.380$ )) and parenteral drugs of iron ( $1.35 \pm 0.209$ , ( $p = 0.096$ );  $46.30 \pm 7.44$ , ( $p = 0.002$ );  $13.25 \pm 1.955$ , ( $p = 0.057$ )), respectively.

*Key words: chronic obstructive pulmonary disease, anemia of chronic disease, hepcidin, erythropoietin.*

#### **Список публікацій здобувача за темою дисертації**

1 Ковчун А. В., Кмита В. В., Приступа Л. Н. Клінічно-функціональна характеристика хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від показників червоного паростка крові та вмісту розчинних трансферинових рецепторів. *Львівський клінічний вісник*. 2018. № 4 (24). С.33–38. DOI:10.25040/lkv2018.04.033 (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку. Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України, Google Scholar, Index Copernicus).

2 Ковчун А. В., Кмита В. В., Медведєва І. М., Приступа Л. Н. Показники обміну заліза у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Буковинський медичний вісник*. 2018. Т. 22, № 4(88). С. 54–61. DOI: 10.24061/24130737XXII.4.88.2018. (Здобувач: участь в обстеженні хворих, статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, Ulrichsweb™ Global Serials Directory, наукометричних і спеціалізованих баз даних Google Scholar, Index Copernicus International (Польща).

3 Ковчун А. В., Кмита В. В., Бондаркова А. М., Приступа Л. Н. Механізми розвитку та клінічне значення анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2018. Т. 6. № 4. С. 359–370. DOI: 10.21272/jsemr.2018.6(4):359–370 (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та формулювання висновків). Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України.

4 Ковчун А. В., Кмита В. В., Приступа Л. Н. Особливості діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018. № 4(22). С. 621–625. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(4)-07 (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України, *Google Scholar*.

5 Приступа Л. Н., Ковчун А. В., Кмита В. В., Бондаркова А. М., Кучма Н. Г., Дудченко І. О., Рудика О. М. Спосіб диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: пат. 127627 Україна № 03131, заявл. 26.03.2018; опубл. 10.08.2018. Бюл. № 15.

6 Ковчун А. В., Приступа Л. Н. Лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Астма та алергія*. 2020. № 1. С.28–36 DOI: 10.31655/2307-3373-2020-1-28-36 (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України, *Google Scholar*, *Index Copernicus*, *WorldCat*.

7 Kovchun A., Smiiianov V., Kuchma N., Kachkovska V., Prystupa L. The impact of systemic inflammation on anemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. № 73(2). P. 325–328. DOI: 10.36740/WLek202002123 (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до

друку). Журнал внесено до PUBMED/MEDLINE, Scopus, Index Copernicus, EBSCO, Polish Medical Bibliography, Ministry of Science and Higher Education.

8 Ковчун А. В., Качковська В.В., Швачко Д. В., Дада С., Приступа Л. Н. Спосіб лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: пат. 143848 Україна. № 202002068; заявл. 27.03.2020; опубл. 10.08.2020. Бюл. № 15.

9 Ковчун А. В., Приступа Л. Н. Показники червоної крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини». – Суми, 23-24 квітня 2015р. – Суми: Сумський державний університет, 2015. – С. 59.

10 Ковчун А. В., Приступа Л. Н. Показники гемограми у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Актуальні питання теоретичної та практичної медицини*: зб. тез доп. IV Міжнар. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчен., м. Суми, 21–22 квітня 2016 р., Т. 2. Суми, 2016. С. 57-58.

11 Приступа Л. Н., Ковчун А. В. Кількісні показники стану еритроцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за наявності анемії. *Перспективи розвитку медичної науки і освіти*: зб. тез доп. Всеукр. наук.-метод. конф., що присв. 25-річчю мед. інст. Сумськ. держ. універ., м. Суми, 16-17 лист. 2017 р., Суми, 2017. С. 101–102.

12 Приступа Л. Н., Ковчун А. В. Клініко-функціональні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень за наявності анемії. *Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини*: зб. тез доп. V Міжнар. наук.-пр.конф. студ. та мол. вч., м. Суми, 20-21 квітня 2017 р., Суми, 2017. С. 259–260.

13 Kovchun A.V., Prystupa L.N. Contents of C-reactive protein in patients with chronic obstructive pulmonary disease and anemia. *Topical issues of theoretical medicine*: abstr. book of Intern. scient. and pract. conf. of stud., postgrad. and young scient., Sumy, Oct. 17-19, 2018. Sumy. 2018. 51 p. (форма участі – доповідь).



14 Ковчун А. В., Приступа Л. Н. Вміст гепсидину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією. *Медична наука – 2018: Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. мол. вчен. м. Полтава, 16 лист. 2018 р. Полтава, 2018. С. 20.*

15 Ковчун А. В., Приступа Л.Н. Особливості диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів: зб. матеріалів всеукр. наук-практ. конф, м. Тернопіль, 11–12 жовт. 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 25–26.*

16 Kovchun A., Kmyta V., Prystupa L. Systemic inflammation in patients with COPD and anemia of chronic disease. *European Respiratory Journal*. № 54(63), (Madrid, Sep 2019) PA2584; DOI: 0.1183/13993003.congress-2019.PA2584 (форма участі – стендова доповідь). *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Web of Science.*

17 Ковчун А. В., Шевцова К. О, Приступа Л. Н. Аналіз клінічної ефективності лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення. Міжнародна пульмонологічна школа: матеріали VIII наук. симпоз., м. Тернопіль, 1–3 жовтня, 2020, Тернопіль, 2020. С. 31–32.*

18 Kovchun A., Pustova A., Shevtsova K., Prystupa L. Laboratory efficacy of treatment of anemia of chronic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Biomedical perspectives II: Abst. book of the Intern. Scient. Conf. of Stud., Postgrad. and Young Scient., Sumy, Oct. 20–22, 2020. Sumy. 99 p.* (форма участі – стендова доповідь).

19 Kovchun A., Prystupa L. Correction of the anemia of chronic disease among COPD patients. *2020 ERS International Congress: European Respiratory Journal* № 56(64), 2020. PA2986. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2986 (форма участі – стендова доповідь). *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Web of Science.*

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПРОБЛЕМУ ПОЄДНАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА АНЕМІЇ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ (огляд літератури).....	29
1.1 Системні прояви хронічного обструктивного захворювання легень..	29
1.2 Асоціація анемії з хронічним обструктивним захворюванням легень: епідеміологічні дані, механізми виникнення та методи діагностики .....	36
1.3 Клінічне значення анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та можливості її лікування.....	51
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	56
2.1 Матеріали дослідження .....	56
2.2 Лабораторні методи дослідження .....	61
2.3 Інструментальні методи дослідження та шкали оцінювання хворих .	66
2.4 Статистичні методи оброблення даних .....	70
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ.....	71
3.1 Клініко-функціональна характеристика хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від рівня еритроцитів, гемоглобіну та розчинних трансферинових рецепторів .....	71
3.2 Аналіз основних симптомів хронічного обструктивного захворювання легень та анемії в досліджуваних групах.....	84
РОЗДІЛ 4. ОЦІНЮВАННЯ ПОКАЗНИКІВ ОБМІНУ ЗАЛІЗА, ВМІСТУ ГЕПСИДИНУ, РОЗЧИННИХ ТРАНСФЕРИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ТА С- РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ.....	89
4.1 Показники обміну заліза у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.....	89

4.2	Аналіз вмісту гепсидину, розчинних трансферинових рецепторів та С-реактивного протеїну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень .....	99	
РОЗДІЛ 5. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ .....			114
РОЗДІЛ 6. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ .....			131
ВИСНОВКИ .....			146
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....			149
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....			149
ДОДАТКИ .....			183

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

- ААТ –  $\alpha_1$ -антитрипсин
- АХЗ – анемія хронічних захворювань
- БСГ – білок спадкового гемохроматозу
- ДТДМ-1 – дуоденальний транспортер двовалентних металів-1
- ЕПО – еритропоетин
- ЗДА – залізодефіцитна анемія
- ЗЗЕ – заліозв'язувальні елементи
- ЗЗЗЗ – загальна заліозв'язувальна здатність сироватки крові
- ЗЗП – заліозв'язувальний протеїн
- іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту
- іКС – інгаляційні кортикостероїди
- ІЛ-1 – інтерлейкін-1
- ІЛ-10 – інтерлейкін-10
- ІЛ-1 $\beta$  – інтерлейкін-1 $\beta$
- ІЛ-6 – інтерлейкін-6
- ІЛ-8 – інтерлейкін-8
- ІМТ – індекс маси тіла
- ІФА – імуноферментний аналіз
- ІФН- $\gamma$  – інтерферон- $\gamma$
- КП – кольоровий показник
- КС – кортикостероїди
- ЛТВ4 – лейкотрієн В4
- ЗЗЗЗ – загальна заліозв'язувальна здатність
- НЗЗЗ – ненасичена заліозв'язувальна здатність
- ОФВ<sub>1</sub> – об'єм форсованого видиху за першу секунду
- рТФР – розчинні трансферинові рецептори
- СЗ – сироваткове залізо
- С-РП – С-реактивний протеїн
- ТГВ – тромбоз глибоких вен

ТЕЛА – тромбоемболія легеневих артерій

ФНП- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин- $\alpha$

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

CAT – тест оцінки хронічного обструктивного захворювання легень

GOLD – глобальна стратегія з діагностики, ведення та запобігання хронічного обструктивного захворювання легень

MCH – середній вміст гемоглобіну в еритроциті

MCHC – середня концентрація гемоглобіну в еритроциті

MCV – середній об'єм еритроциту

mMRC – модифікована шкала задишки Медичної дослідницької ради

## ВСТУП

**Актуальність проблеми.** Згідно з даними глобальної ініціативи з хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) поширеність ХОЗЛ у світі досягає 251 млн випадків [86]. За оцінюванням Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського, на ХОЗЛ страждає щонайменше 7 % населення України, тобто близько 3 млн осіб [28]. Поряд із цим Європейське респіраторне товариство наголошує, що у світі лише в кожного четвертого пацієнта діагностовано ХОЗЛ. Тому, зважаючи на гіподіагностику ХОЗЛ, точної інформації про поширення захворювання немає і в Україні [89]. Це призводить до несвоєчасного призначення лікування, високого рівня інвалідизації та смертності.

Останніми роками все більше уваги приділяють вивченню системних проявів ХОЗЛ, що погіршують стан хворих на ХОЗЛ та його прогноз. Особливої уваги потребує хронічна системна запальна реакція, що супроводжується підвищеною продукцією прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-8 (ІЛ-8), фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ )) та білків гострої фази запалення (С-реактивного протеїну (С-РП) і фібриногену). Хронічний запальний процес спричиняє втрату м'язової маси, розвиток кахексії, провокує виникнення супутніх захворювань, таких як ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, діабет, остеопороз, метаболічний синдром, депресія, анемія та обтяжує їх перебіг. Неохідно зазначити, що анемія у хворих на ХОЗЛ тривалий час залишалася поза увагою, що було частково пов'язано із загальноприйнятою концепцією наявності в них відносної поліцитемії. Аналіз останніх досліджень засвідчує, що анемія трапляється у 17–27 % хворих на ХОЗЛ, у той час як відносна поліцитемія лише у 6–10 % хворих [43, 57, 121, 134, 211, 224].

Анемія, зумовлена ХОЗЛ, – це анемія хронічного захворювання (АХЗ), ключову роль у патогенезі якої відіграє гепсидин – універсальний регулятор

метаболізму заліза в організмі, гіперпродукція якого відбувається під впливом ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ , С-РП та фібриногену [104, 139, 146, 153, 157, 164, 199, 219, 223]. Гепсидин перешкоджає виходу заліза з депо, підсилює перерозподіл заліза до макрофагів, а також спричиняє резистентність до ендогенного еритропоєтину (ЕПО) [104, 146, 153], що призводить до зниження вмісту гемоглобіну та виникнення АХЗ. Важливе клінічне значення АХЗ у хворих на ХОЗЛ підтверджене зв'язком із вираженістю диспное, зниженням толерантності до фізичного навантаження, якістю життя та менш сприятливим прогнозом життя [58, 76, 121]. Проте відсутні чіткі алгоритми діагностики та лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ, що диктує необхідність вивчення патогенетичних механізмів її виникнення з метою розроблення детальних критеріїв верифікації та диференціальної діагностики.

Дослідження з лікування анемії у хворих на ХОЗЛ базуються на невеликій кількості хворих і мають фрагментарний характер. Існують суперечливі дані щодо ефективності використання ЕПО [110], трансфузії еритроцитів [225], а також препаратів заліза для внутрішньовенного застосування [44].

Таким чином, АХЗ виявляють у кожного п'ятого хворого на ХОЗЛ, це має важливе клінічне значення, оскільки впливає на тяжкість перебігу основного захворювання, ефективність його лікування. З огляду на те, що дослідження проблеми анемії у хворих на ХОЗЛ є поодинокими та включають недостатню кількість хворих, алгоритми верифікації типу та шляхів її корекції залишаються невизначеними, необхідним є пошук критеріїв диференціальної діагностики та верифікації АХЗ з метою вдосконалення лікування цих хворих.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**  
Дисертація виконана відповідно до плану наукових досліджень Медичного інституту Сумського державного університету і є частиною науково-дослідної теми кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини

«Хвороби внутрішніх органів: предиктори розвитку, оптимізація діагностики, лікування та профілактики» (номер держреєстрації 0116U004046).

**Мета та завдання дослідження.** Метою нашої роботи було вдосконалення диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на підставі визначення вмісту гепсидину та оптимізація лікування анемії хронічного захворювання.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі завдання дослідження:

1 З'ясувати частоту анемії у хворих на ХОЗЛ, верифікувати її тип та зв'язок з індексом маси тіла.

2 Провести порівняльний аналіз тяжкості клінічного перебігу ХОЗЛ залежно від показників гемоглобіну, еритроцитарних індексів і розчинних трансферинових рецепторів.

3 Вивчити зв'язок АХЗ з тяжкістю перебігу, ступенем обструкції, рівнем диспное, частотою загострень ХОЗЛ та вираженістю симптомів.

4 Удосконалити диференціальну діагностику АХЗ та ЗДА у хворих на ХОЗЛ на підставі дослідження вмісту маркерів запалення (гепсидину, С-РП та феритину).

5 Обґрунтувати доцільність модифікації лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ на підставі оцінювання клініко-лабораторної ефективності різних схем лікування.

**Об'єкт дослідження** – анемія хронічного захворювання у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

**Предмет дослідження** – диференціальна діагностика АХЗ у хворих на ХОЗЛ, клініко-функціональна характеристика хворих залежно від показників гемоглобіну, еритроцитарних індексів та вмісту розчинних трансферинових рецепторів (рТФР), ефективність різних схем лікування.

**Методи дослідження:** загальноклінічні (скарги, анамнез захворювання, об'єктивне обстеження); лабораторні (клінічний аналіз крові, еритроцитарні індекси, СЗ, ЗЗЗЗ, НЗЗЗ, трансферин, феритин та С-РП, рТФР, гепсидин);



інструментальні (спірографія); опитники (тест з оцінювання хронічного обструктивного захворювання легень (CAT), модифікована шкала задишки Медичної дослідницької ради (mMRC)); статистичні методи.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше в Україні вивчено частоту анемій та верифіковано їх типи (АХЗ та залізодефіцитна анемія (ЗДА)) у хворих на ХОЗЛ.

Поглиблено наукові дані стосовно клінічного перебігу ХОЗЛ тим, що хворі на ХОЗЛ з АХЗ та ЗДА мають вищу частоту клінічних симптомів, вираженість симптомів згідно САТ та нижчі рівні  $ОФВ_1$  порівняно з пацієнтами без анемії та еритроцитозом за відсутності відмінностей щодо рівня диспное. Установлено, що частота АХЗ збільшується в міру зростання тяжкості перебігу ХОЗЛ.

Доповнено наукові дані щодо можливостей диференціальної діагностики АХЗ та ЗДА у хворих на ХОЗЛ тим, що, крім визначення рТФР та феритину, доцільним є визначення вмісту гепсидину.

Уперше проведено порівняльний аналіз частоти клінічних симптомів анемії (слабкість, головний біль, запаморочення, зниження апетиту, блідість і тахікардія) в пацієнтів, хворих на ХОЗЛ, який засвідчив відсутність імовірних відмінностей у пацієнтів із ЗДА та АХЗ ( $p > 0,05$ ).

Уперше з'ясовано, що застосування комбінованого лікування парентеральними препаратами заліза та ЕПО сприяє вагомому зниженню вмісту гепсидину, С-РП і феритину у хворих на ХОЗЛ з АХЗ порівняно з монотерапією пероральними й парентеральними препаратами заліза, що забезпечує його протизапальний ефект.

Уперше на підставі аналізу клініко-лабораторних особливостей перебігу ХОЗЛ, асоційованого з АХЗ, обґрунтовано необхідність проведення її лікування із застосуванням парентеральних препаратів заліза та ЕПО, що забезпечує більш виражену редукцію клінічної симптоматики, зменшення вираженості клінічних симптомів згідно САТ та підвищення рівнів  $ОФВ_1$  на

фоні зменшення рівня диспное, вмісту гемоглобіну і СЗ, порівняно з монотерапією пероральними та парентеральними препаратами заліза.

Пріоритетність одержаних результатів підтверджено патентами України на корисну модель «Спосіб диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень», № 127627 U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2018 03131 від 26.03.2018, Бюл. № 15, та «Спосіб лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень», № 143848 U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2020 02068 від 27.03.2020; опубл. 10.08.2020, Бюл. № 15.

**Практичне значення одержаних результатів.** У разі поєднання ХОЗЛ з АХЗ хворі ймовірно частіше мали кашель та задишку, більш виражені обструктивні розлади, більшу кількість загострень упродовж останнього року та вищу кількість балів за САТ порівняно з хворими без анемії, еритроцитозом та ЗДА, що зумовлює необхідність своєчасної верифікації типу анемії у цих хворих.

Удосконалено та впроваджено в практику спосіб диференціальної діагностики АХЗ та ЗДА у хворих на ХОЗЛ із низьким вмістом гемоглобіну, що передбачає, крім визначення рТФР та феритину, дослідження вмісту С-РП і гепсидину.

Доведена висока клінічна ефективність лікування ХОЗЛ (зменшення вираженості кашлю, задишки, харкотиння, хрипів, відчуття стиснення в грудях, рівня диспное і зменшення вираженості симптомів ХОЗЛ згідно САТ) та АХЗ (слабкості, головного болю, запаморочення, блідості й тахікардії) і лабораторна ефективність (зниження вмісту феритину, С-РП, гепсидину й збільшення рівня гемоглобіну, СЗ) комбінованого лікування АХЗ порівняно з монотерапією пероральними або внутрішньовенними препаратами заліза обґрунтовує необхідність його використання у хворих на ХОЗЛ.

Практичне впровадження результатів дослідження у клінічну практику здійснено на базі КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», ЦОЗ «Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті №2».

Теоретичне значення полягає у використанні отриманих результатів в освітньому процесі під час проведення занять та підготовки навчально-методичної літератури з дисциплін: внутрішня медицина, загальна практика-сімейна медицина, пульмонологія, які здійснювалися на кафедрі внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету, кафедрі сімейної медицини з курсом дерматовенерології Сумського державного університету, кафедрі внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, кафедрі внутрішньої медицини 1 Дніпропетровської медичної академії, кафедрі внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 1 національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є особистою працею здобувачки. Робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини на базі пульмонологічного відділення КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», терапевтичного відділення КНП СМР «Сумська міська клінічна лікарня № 4» та КНП СМР «Сумська міська клінічна поліклініка № 3». Дисертантка виконала інформаційно-патентний пошук, сформулювала мету та завдання дослідження, сформувала групи, провела клінічний відбір та лікування хворих, а також клініко-діагностичні дослідження, первинне оброблення результатів клінічних і спеціальних методів дослідження. Здобувачка виконала статистичне оброблення, узагальнення та аналіз одержаних результатів, впровадження у навчальний процес та клінічну практику. Висновки й практичні рекомендації авторка сформулювала разом з науковим керівником.

**Апробація матеріалів дисертації.** Результати досліджень були оприлюднені на міжнародних науково-практичних конференціях студентів та молодих учених (м. Суми, 2015, 2016, 2017, 2018, 2020 рр.), Всеукраїнській науково-методичній конференції, присвяченій 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету (м. Суми, 2017 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції (м. Тернопіль, 2018 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених (м. Полтава, 2018 р.), Конгресі Європейського респіраторного товариства (м. Мадрид, Іспанія, 2019 р.), VIII Науковому симпозиумі «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення. Міжнародна пульмонологічна школа» (Тернопіль, 1–3 жовтня 2020 р.), Європейському респіраторному конгресі (7 – 9 вересня 2020 р.).

**Публікації.** За результатами дисертації опубліковано 19 наукових праць, серед яких 6 статей (зокрема, 5 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – у виданні, що індексується базою даних Scopus), 2 патенти на корисну модель та 11 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій (2 – у виданні, що індексується базою даних Web of Science).

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 170 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, трьох розділів із результатами власних досліджень, обговорення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, а також списку використаних джерел, що містить 271 найменування з яких 28 – вітчизняних, 243 – зарубіжних. Дисертація ілюстрована 35 таблицями, 29 рисунками.

## **РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПРОБЛЕМУ ПОЄДНАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА АНЕМІЇ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ (огляд літератури)**

### **1.1 Системні прояви хронічного обструктивного захворювання легень**

Термін «коморбідність» («comorbidity») уперше запропонував А. R. Feinstein у 1970 [120], вкладаючи в це поняття уявлення про наявність додаткової клінічної картини, що вже існує чи може сформуватися самостійно, окремо від наявного захворювання, і відрізняється від нього. Сьогодні коморбідність визначається як поєднання двох або кількох самостійних захворювань чи синдромів, не пов'язаних між собою етіологічно й патогенетично, жоден із яких не є ускладненням іншого, якщо частота цього поєднання перевищує ймовірність випадкового збігу [17, 31].

Клінічним прикладом вищезазначеного визначення є ХОЗЛ, яке нерідко супроводжується іншими захворюваннями і синдромами [15, 18, 179, 195, 205]. У деяких випадках патогенетичний зв'язок є очевидним та з'ясованим (еритроцитоз, легенева гіпертензія), в інших – уявляється досить імовірно (артеріальна гіпертензія та втрата м'язової маси), ще в інших є досить сумнівним (нефропатія, патологія кишківника) і може кваліфікуватися як справжня коморбідність. Упродовж останнього часу з'явилися нові дані стосовно патогенетичних механізмів розвитку і перебігу ХОЗЛ та його клініко-лабораторних проявів, що раніше уявлялися самостійними й незалежними від наявної у хворого легеневої патології. Розвиток клінічної та фундаментальної медицини дозволив виділити різні симптомокомплекси (клінічні й лабораторні), які спочатку важко було співвіднести з основним захворюванням і які трактувалися, швидше, як коморбідність. Однак у міру поглиблення досліджень стосовно ХОЗЛ стають зрозумілими та очевидними патогенетичні зв'язки між цим захворюванням і

деякими клініко-лабораторними синдромами. У зв'язку з цим більшість позалегенових проявів нині інтерпретуються як системні прояви ХОЗЛ [26, 38, 42, 128, 141, 160]. Дослідження, проведені в США, Європі та Австралії, демонструють, що, як найменше, одна супутня патологія зустрічається у 86–98 % пацієнтів із ХОЗЛ [93, 96, 150, 156]. Інші науковці мали на меті розрахувати кількість супутніх захворювань, що припадає на одного пацієнта з ХОЗЛ, та з'ясували, що кожен хворий має від 1, 2 до 4 супутніх захворювань [94, 96, 97, 150, 156]. Одержані дані відображені в глобальній стратегії з лікування та профілактики ХОЗЛ (GOLD), у яких містяться відомості про системний характер цієї бронхолегеневої патології: «На показник хворобливості від ХОЗЛ можуть впливати інші супутні захворювання (патологія серцево-судинної системи, опорно-рухового апарату, цукровий діабет та ін.), які є пов'язаними з ХОЗЛ та можуть погіршувати якість життя...». Вищезазначене підтверджується в характеристиці системних проявів ХОЗЛ: «Циркулюючі в крові запальні медіатори можуть сприяти втраті м'язової маси та розвитку кахексії, а також провокувати виникнення чи обтяжувати перебіг супутніх захворювань, таких як ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, остеопороз, нормоцитарна анемія, діабет, метаболічний синдром та депресія» [131, 132].

Звертають на себе увагу дослідження, в яких автори проводили кластеризацію хворих на ХОЗЛ залежно від наявної супутньої патології з метою створення субфенотипів ХОЗЛ [90, 92, 144]. У дослідженні 2011 року науковці виявили, що група хворих на ХОЗЛ із великою кількістю супутньої патології, зокрема, надмірною вагою, вираженим системним запаленням, серцево-судинною патологією та діабетом, імовірно частіше потребувала стаціонарного лікування [144]. Інше дослідження було проведене з формуванням 5 кластерів хворих, зокрема: відокремлення пацієнтів без коморбідності (1-й кластер), хворих із серцево-судинною патологією, а саме артеріальною гіпертензією та атеросклерозом (2-й кластер), пацієнтів із кахексією (3-й кластер), хворих із метаболічними порушеннями (високий

індекс маси тіла (ІМТ), порушення ліпідного обміну, артеріальна гіпертензія та атеросклероз) (4-й кластер), а також психологічний (5-й) кластер хворих (хворі з тривогою, депресією та ішемічною хворобою серця). Автори відзначили, що достовірних відмінностей між рівнем об'єму форсованого видиху (ОФВ<sub>1</sub>) та якістю життя у хворих різних кластерів не спостерігалось, але вираженість системного запалення була ймовірно вищою у хворих 2-го та 4-го кластерів [90]. Ці дані є співзвучними з результатами науковців Данії, які з'ясували, що високі рівні С-РП, фібриногену та лейкоцитів є пов'язаними з високим ризиком виникнення інфаркту міокарда, серцевої недостатності, діабету, злоякісного новоутворення та пневмонії [158].

Окрім досліджень щодо поширеності та клінічних фенотипів ХОЗЛ, існує низка досліджень, присвячених з'ясуванню ролі супутньої патології в перебігу цього захворювання та розумінню впливу супутньої патології на кінцеві результати його перебігу. Аналіз госпіталізованих хворих на ХОЗЛ у Швейцарії засвідчив, що наявність супутньої патології негативно впливала на частоту повторних госпіталізацій та смертність у стаціонарі [92]. Попередні дослідження свідчать про те, що наявність супутньої патології в госпіталізованих хворих була пов'язана з більш тривалим періодом госпіталізації [169] та високими матеріальними збитками [204]. Дослідження ECLIPSE, яке було проведено із включенням 2 165 клінічно стабільних хворих на ХОЗЛ, виявило, що наявність одного супутнього захворювання збільшувала імовірність смерті на 74 % (ВШ: 1,74, 95 % ДІ: 1,18–2,56), а чотирьох супутніх патологій – більше ніж на 400 % (ВШ: 4,57, 95 %) [95].

Заслуговують на увагу дослідження, присвячені детальному вивченню впливу окремого захворювання на перебіг ХОЗЛ. Таким чином, було з'ясовано, що серцево-судинна патологія асоційована із високим ризиком смерті та госпіталізацій, гіршою якістю життя, більш вираженою задишкою, а також значними витратами на лікування [24, 81, 185, 186]. Алергічні захворювання у хворих на ХОЗЛ асоційовані з більшою частотою кашлю, наявністю харкотиння та хрипів [60, 62, 111], когнітивні порушення – з

гіршою якістю життя і тривалішим перебуванням у стаціонарі [91], цукровий діабет – із високим рівнем смертності й частими госпіталізаціями [184, 198, 103], метаболічний синдром – із частими госпіталізаціями та високим ризиком загострення [34, 87, 200, 237, 247, 241], а анемія – з високою смертністю, частими тривалими госпіталізаціями, ризиком потреби в повторних госпіталізаціях та вираженою задишкою [44, 58, 214]. Було з'ясовано, що низький гематокрит є фактором ризику госпіталізації, її тривалості та повторних госпіталізацій [45, 214]. Крім того, анемія була визначена як фактор ризику для тривалого застосування кисню у хворих на ХОЗЛ [220].

На сьогодні є доведеним, що розвиток більшості системних проявів у разі ХОЗЛ обумовлений оксидативним стресом, підвищенням рівня запальних медіаторів та гострофазових білків [104, 124, 131, 215].

Серед біомаркерів, що відображають зміни в разі запалення, велике значення мають білки гострої фази, які з'являються в плазмі крові через 4–6 годин після ураження тканини різними чинниками, до яких відносять С-РП [1, 59, 130, 165]. Цей білок гострої фази відомий із 1930 р., що визначається при різних гострих легеневих і позалегеневи́х інфекціях [130, 193, 203, 249]. С-РП є раннім неспецифічним, але чутливим маркером запалення та ушкодження тканин, який у сироватці крові хворих на ХОЗЛ визначається підвищеним. Вміст С-РП, що перевищує 10 мг/л у пацієнтів з інфекційним загостренням хвороби, корелює з лейкоцитозом периферичної крові ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,01$ ). У період загострення захворювання рівень С-РП є маркером активної бактеріальної інфекції, що важливо для вирішення питання про призначення антибактеріальної терапії. Вміст С-РП є достовірно ( $p < 0,001$ ) вищим у пацієнтів із ХОЗЛ (5,03 мг/л) порівняно з особами контрольної групи, які палять (2,02 мг/л) та не палять (2,24 мг/л) [207].

$\alpha_1$ -Антитрипсин (ААТ) є ще одним біомаркером запалення при ХОЗЛ, який є глікопротеїдом, що синтезується печінкою, потрапляє в кров, а потім – у легені, де відіграє роль захисту здорових клітин від дії нейтрофільної



еластази та є інгібітором ферментів тканинних протеаз. Відповідно до протеїназ-антипротеїназної теорії розвитку ХОЗЛ запальний процес призводить до надмірного вироблення протеолітичних ферментів у легенях, інгібітором яких є ААТ [239, 243]. Вважається, що дефіцит ААТ трапляється в 1 з 1 600 осіб в Європі, це є генетично обумовленим та призводить до послаблення контролю за інгібіцією протеолітичних ферментів, стійкої ферментативної активності й ушкодження тканини легень нейтрофільною еластазою в молодому віці [54, 233]. У 1963 році С. Laurell і S. Eriksson зазначили, що особи з дефіцитом ААТ, який є інгібітором ряду сироваткових протеїназ, таких як нейтрофільна еластаза, мають підвищений ризик розвитку емфіземи [178]. Це пов'язано з тим, що нейтрофільна еластаза руйнує еластин, який є основним компонентом стінки альвеол, а фрагменти еластину, впливаючи на макрофаги і нейтрофіли, підтримують запалення, отже, дисбаланс ферментної системи має місце у разі захворювання на ХОЗЛ. Відомо, що макрофаги, нейтрофіли та епітеліоцити виділяють комбінацію протеаз, а в патогенезі ХОЗЛ вагому роль відіграють нейтрофільний катепсин G, нейтрофільна протеїназа-3, катепсини макрофагів (особливо катепсини B, L і S) та матриксні металопротеїнази. Активність антипротеїназної системи також може знижуватися через окиснювальний стрес, вплив тютюнового диму та інших факторів [181, 216].

Про роль оксидативного стресу свідчать маркери, які виявляються в рідині на поверхні епітелію, видихуваному повітрі та сечі курців і хворих на ХОЗЛ, – перекис водню й оксид азоту, що утворюються під час паління або вивільняються з лейкоцитів та епітеліоцитів під час запалення. Перекис водню з'являється в підвищеній кількості у видихуваному повітрі у хворих, як під час ремісії, так і загострення, а вміст оксиду азоту – лише під час загострення. Концентрація ізомеру простагландину ізопростану F2 $\alpha$ -III – біомаркера окисного стресу в легенях *in vivo*, що утворюється при вільнорадикальному окисненні арахідонової кислоти, підвищується в конденсаті видихуваного повітря та сечі хворих на ХОЗЛ як у період ремісії,

так і загострення порівняно зі здоровими особами [1, 69]. Експериментальне дослідження (2010) демонструє, що окиснювальний стрес провокує гістологічні зміни повітроносних шляхів, а саме – гіперплазію слизових залоз та апоптоз епітеліальних клітин [181]. Однією з основних причин окиснювального стресу вважають паління, що призводить до виділення реактивних форм кисню, перекисного окиснення ліпідів та запалення [67, 197, 216]. Наприклад, дослідження 2015 року демонструє, що малондіальдегід – кінцевий продукт перекисного окиснення ліпідів, збільшується відповідно до вираженості ХОЗЛ [183].

Згідно з даними ретроспективного аналізу 652 досліджень ( $n = 146\ 255$ ) [187] у хворих на ХОЗЛ кількість нейтрофілів, макрофагів і Т-лімфоцитів, переважно CD8+, є підвищеною та збільшується відповідно до ступеня тяжкості. У мокротинні та бронхоальвеолярному лаважі хворих на ХОЗЛ і курців без ХОЗЛ виявляється підвищена кількість активованих нейтрофілів, кількість яких зростає під час загострення, але їх роль у разі ХОЗЛ досконало не вивчена. Під час дослідження індукованого мокротиння визначається підвищена концентрація мієлопероксидази і людського нейтрофільного ліпокаїну, що свідчить про активацію нейтрофілів. Аналізуючи результати гістологічних досліджень мокротиння, лаважу, біопсії бронхів та індукованого харкотиння, макрофаги виявлялися у великих і дрібних бронхах, паренхімі легень, а також у місцях деструкції альвеолярної стінки під час розвитку емфіземи. Відомо, що макрофаги виділяють ФНП- $\alpha$ , ІЛ-8, лейкотрієн В4 (ЛТВ4), що сприяє хемотаксису нейтрофілів [65, 270]. Клітини CD8+, які виявляють під час біопсії бронхів, виділяють перфорин, гранзим-В та ФНП- $\alpha$ , ці агенти спричиняють цитоліз і апоптоз альвеолярних епітеліоцитів. Вміст еозинофільного катіонного пептиду та еозинофільної пероксидази є також підвищеним у мокротинні хворих на ХОЗЛ, що може зумовлювати дегрануляцію еозинофілів за їх нормальної кількості. Вплив повітряних поллютантів, таких як діоксид азоту, озон, дизельні вихлопні гази, назальні й бронхіальні епітеліоцити призводить до синтезу і вивільнення

запальних медіаторів (ейкозаноїди, цитокіни, молекули адгезії та ін). Відбувається порушення регуляції епітеліоцитами функціонування молекул адгезії E-селектину, що відповідають за залучення до процесу нейтрофілів [257, 269]. У цьому разі секреція культурою клітин бронхіального епітелію, отримана від хворих на ХОЗЛ в експерименті, виробляє меншу кількість запальних медіаторів (ФНП- $\alpha$  або ІЛ-8), ніж аналогічні культури від некурців або курців, але без ХОЗЛ [140].

Найбільшу роль у разі ХОЗЛ відіграють ФНП- $\alpha$ , ІЛ-8, ЛТВ4, здатні руйнувати структуру легень і підтримувати нейтрофільне запалення, а спричинене ними пошкодження надалі стимулює запалення шляхом викиду хемотаксичних пептидів із міжклітинного матриксу [1, 14, 16, 25]. ЛТВ4 є фактором хемотаксису нейтрофілів, що продукується альвеолярними макрофагами та вміст якого є підвищеним у мокротинні хворих на ХОЗЛ [1]. ІЛ-8 бере участь у залученні нейтрофілів і синтезується макрофагами, нейтрофілами та епітеліоцитами [14]. ФНП- $\alpha$  активує ядерний фактор-кВ фактора транскрипції, який також активує ген ІЛ-8 епітеліоцитів і макрофагів та призводить до високої концентрації ІЛ-8 в індукованому мокротинні й лаважі хворих на ХОЗЛ. ФНП- $\alpha$  визначається високими концентраціями в мокротинні, а також у біоптатах бронхів у пацієнтів із ХОЗЛ [14, 16]. У хворих із вираженою втратою ваги рівень сироваткового ФНП- $\alpha$  підвищений, що свідчить про можливість участі фактора в розвитку кахексії [248].

Відомо, що більшість вищезазначених прозапальних цитокінів має патогенетичне значення щодо розвитку анемії і низці захворювань, основою яких є пухлинний процес, інфекційне або неінфекційне запалення (інфекційний ендокардит, гнійні захворювання грудної та черевної порожнин, ревматоїдний артрит, неспецифічний виразковий коліт та ін.) [46, 61, 162, 122, 210, 260]. Цей патогенетичний варіант анемії визначають як анемія хронічного захворювання (АХЗ), для якої є характерною наявність резистентності до ендогенного ЕПО [43, 109, 121, 140, 153, 224, 264].

Існують дослідження, результати яких демонструють наявність взаємозв'язку між палінням та метаболізмом заліза, зокрема, збільшення вмісту заліза й феритину і зменшення трансферину в бронхоальвеолярному лаважі під впливом паління. Необхідно зауважити, що автори продемонстрували зв'язок виділення реактивних видів кисню та заліза. Автори вважають, що нейтрофільна еластаза має здатність до руйнування феритину, трансферину та лактоферину, в наслідок цього зростає вміст вільних іонів заліза, що підтверджується результатами експериментальних досліджень [201]. Згідно з результатами досліджень збільшення заліза та феритину в бронхоальвеолярному лаважі і/або легенях призводить до збільшення активних форм кисню та окиснювального стресу [196].

Таким чином, ХОЗЛ не є захворюванням виключно респіраторної системи, ця патологія призводить до виникнення персистувального системного запального процесу і, як наслідок, різноманітних супутніх патологій. Збільшення кількості досліджень у цій галузі свідчить про доцільність мультидисциплінарного підходу до ведення таких хворих. Ця проблема опинилася на стику декількох напрямків наукового пошуку: вивчення системних проявів ХОЗЛ, персистувального запалення та пошуку їх патогенетичних детермінант. Привертає до себе увагу той факт, що наразі таким супутнім захворюванням, як серцево-судинні, діабет, надмірна вага, приділяють достатньо уваги, проте АХЗ залишається поза увагою, і відповідно такі хворі не одержують адекватного лікування, а це 17–23 % від усіх пацієнтів, хворих на ХОЗЛ [43, 88, 121, 134, 179, 211, 224].

## **1.2 Асоціація анемії з хронічним обструктивним захворюванням легень: епідеміологічні дані, механізми виникнення та методи діагностики**

ХОЗЛ тривалий час пов'язували з поліцитемією на фоні дихальної недостатності та розцінювали як компенсаторну реакцію еритропоезу у

відповідь на хронічну гіпоксію. Однак епідеміологічні дослідження останніх років демонструють, що в 17–23 % хворих на ХОЗЛ зустрічається анемія та лише у 6–10 % – поліцитемія [43, 88, 121, 134, 179, 211, 224].

Одним із перших досліджень анемії при ХОЗЛ стало дослідження S. T. Tassiopoulos et al. (2001), в якому автори очікували, що у хворих на ХОЗЛ із гіпоксемією буде зберігатися вторинний еритроцитоз, але всупереч очікуванням у 16 % хворих була виявлена анемія за високого вмісту ЕПО в плазмі крові [118]. Ці дані були підтверджені M. John et al. (2005), які виявили анемію в 13 % пацієнтів із ХОЗЛ та зворотний кореляційний зв'язок між показниками гемоглобіну й ЕПО ( $r = -0,84$ ;  $p > 0,01$ ), а також підвищений вміст маркерів запалення, таких як ІЛ-6 та С-РП [43]. Відомості з великої національної бази даних Франції демонструють аналогічну частоту анемії (у 12,6 % чоловіків та 8,2 % жінок) в когорті 2 524 хворих на ХОЗЛ, які отримували довготривалу кисневу терапію [214]. С. Cote et al. (2007) виявили анемію в 17 %, поліцитемію – в 6 % хворих на ХОЗЛ, які лікувалися амбулаторно, та анемію – в 33 % госпіталізованих хворих [134].

За даними аналізу 7 337 пацієнтів, обстежених у клініці Charite у Берліні з 1996 р. по 2003 р., частота анемії за наявності ХОЗЛ становила 23,1 %, що було ідентично такій при хронічній серцевій недостатності – 23,3 %. Анемія в госпіталізованих хворих на ХОЗЛ може сприяти обмеженню фізичної активності й посиленню диспное в цієї категорії пацієнтів [211]. У наступному дослідженні анемія була виявлена у 16 % пацієнтів (середній вік –  $(66,48 \pm 11,55)$  р., причому вміст сироваткового ЕПО у хворих з анемією і без достовірно не відрізнявся ( $p = 0,13$ ). Виявлена кореляція між показниками гемоглобіну і вмістом ЕПО в усіх хворих на ХОЗЛ ( $r = -0,86$ ;  $p < 0,001$ ), у той час, як кореляцію між вмістом ЕПО та показниками гемоглобіну у хворих із наявністю анемії встановити не вдалося ( $r = 0,07$ ;  $p = 0,82$ ) [224]. У масштабному німецькому дослідженні було виявлене значне підвищення ЕПО у хворих із тяжким перебігом ХОЗЛ та анемією порівняно з хворими на ХОЗЛ із показниками гемоглобіну в межах норми ( $41,8 \pm 25,4$  та  $16,3 \pm 2,9$

од./л<sup>1</sup>). Водночас установлена зворотна кореляція між рівнем ЕПО і показниками гемоглобіну ( $r = -0,84$ ;  $p < 0,01$ ) [211]. Таким чином, на сьогоднішні ряд науковців висловлюють припущення про резистентність еритроїдного паростка кісткового мозку хворих на ХОЗЛ до ЕПО, що є характерним для АХЗ [43, 109, 121, 140, 153, 224, 264].

Згідно з результатами дослідження S. Parveen et al. (2014) анемія трапляється у 18 % хворих на ХОЗЛ і має нормоцитарний та нормохромний характер, підвищений вміст ЕПО, а вміст СЗ, ЗЗЗЗ та насичення трансферину залізом знижений [212].

Під час диференціальної діагностики анемії у хворих на ХОЗЛ необхідно розглядати два найпоширеніші варіанти: I – анемія може бути зумовлена наявністю супутньої патології (дефіцит заліза, фолієвої кислоти або вітаміну В12, злоякісних пухлин та ін.), II – анемія, що патогенетично пов'язана з ХОЗЛ (за винятком вищезгаданих станів) та належить до АХЗ. Існує обмаль досліджень за допомогою яких вивчали АХЗ, пов'язану з ХОЗЛ. Так, в одному з досліджень [121] у хворих на ХОЗЛ анемія була виявлена в 19,6 %. На думку авторів, лише в 70 % пацієнтів анемія була патогенетично пов'язана з ХОЗЛ, інші хворі мали анемії, спричинені іншими етіопатогенетичними чинниками. Причому АХЗ спостерігається достовірно частіше за наявності супутньої артеріальної гіпертензії. Частота анемії зростала в міру наростання тяжкості перебігу ХОЗЛ (була відсутня на I стадії і виявляли в більшості пацієнтів з IV стадією захворювання). Анемія не була пов'язана зі статтю і віком хворих, а також з індексом маси тіла. А. К. Boutou et al. (2011) у своєму дослідженні з'ясували, що серед 283 хворих на ХОЗЛ АХЗ спостерігали у 29 (10,24 %) пацієнтів, але вона була легкого ступеня тяжкості. Водночас будь-які інші причини анемії (онкологічні та гематологічні захворювання в анамнезі, інфекційні запальні захворювання кишківника, гострі й хронічні інфекції, системні та автоімунні захворювання, захворювання щитоподібної залози, цироз печінки, серцева недостатність (фракція викиду < 55 %), ниркова недостатність (швидкість клубочкової

фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), шлунково-кишкові кровотечі, переливання крові упродовж останніх 3 місяців) були виключені. Було визначено, що анемія посилює задишку та обмежує фізичне навантаження [75].

Патогенез анемій у разі ХОЗЛ надзвичайно складний і недостатньо вивчений. Вважається, що провідну роль у розвитку такої анемії відіграють порушення гомеостазу заліза та продукції ЕПО, порушення проліферації клітин-попередників еритроїдного ряду та скорочення життя еритроцитів [83, 140, 265]. Це може бути пов'язано з дією різних прозапальних цитокінів, зокрема, інтерферону- $\gamma$  (ІФН- $\gamma$ ), ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , вміст та активність яких істотно зростають за багатьох хронічних захворювань внутрішніх органів, а також збільшення кількості клітин ретикулоендотеліальної системи (гістіоцити, моноцити, макрофаги) [82, 182, 263].

В експериментальному дослідженні на білих мишах, які були інюкульовані клітинами з ФНП- $\alpha$ , спостерігалось зниження вмісту заліза майже на 60 % через 3 тижні за збереження заліза в кістковому мозку [85]. Миші, яким робили ін'єкцію ІЛ-1 $\beta$  або ФНП- $\alpha$ , мали майже 40 % зниження вмісту сироваткового заліза, а ФНП- $\alpha$  також пригнічував надходження заліза в еритроцити [78]. Дані експериментального дослідження Х. Alvarez-Hernández et al. свідчать про неефективність лікування АХЗ препаратами заліза [39], що є підтвердженням вищезазначеної ролі прозапальних цитокінів у метаболізмі заліза. Ще в 1957 р. Е. Freireich et al. та в 1986 р. Х. Alvarez-Hernandez et al. було доведено, що ФНП- $\alpha$  збільшує поглинання радіоактивного заліза перитонеальними макрофагами без збільшення виділення заліза [39, 123], що пов'язано індукованою цитокіном секвестрацією заліза макрофагами. Під час клінічних досліджень у пацієнтів із хворобою Крона введення високих доз ІЛ-10 призводило до розвитку анемії одночасно зі збільшенням вмісту феритину, що автори пояснювали зниженням надходження заліза до попередників еритроцитів [253]. Було доведено, що ІЛ-1 $\beta$  впливає на поглинання заліза, а саме індукує експресію гена феритину через контроль його мРНК. Автори припустили, що ІЛ-1 $\beta$

може призвести до створення безпосередньо внутрішньоклітинного пулу заліза, який не може бути використано для синтезу гемоглобіну [255].

Безпечний діапазон вмісту заліза в організмі досить вузький і чітко контролюється для того, щоб уникнути як дефіциту заліза, так і його надмірної концентрації. Основне залізо, необхідне організму для процесів синтезу гемоглобіну, надходить із макрофагів під час його рециркуляції еритроцитів, що старіють. Цей процес здійснюється феропортином, гемоксидазою, дуоденальним транспортером двовалентних металів-1 (ДТДМ-1), а регулюється кількома протеїнами, до яких відносять білок спадкового гемохроматозу (БСГ), залізов'язувальні елементи (ЗЗЕ) і залізов'язувальний протеїн (ЗЗП) [222].

У процесі регуляції гомеостазу заліза бере участь ряд білків, що контролюють усмоктування заліза з їжі в тонкому кишківнику і рециркуляцію його з макрофагів. Усмоктування заліза відбувається в клітинах епітеліального шару дуоденального відділу кишківнику – ентероцитах [142, 170]. Білки, що відповідають за метаболізм заліза, експресуються відповідно до запитів організму, зокрема на момент зниження кількості заліза в тканинах нижче від критичного рівня ентероцит збільшує його абсорбцію, поки не відбудеться насичення, після цього відновлюється внутрішній епітелій, і абсорбція знижується [41, 222]. На різних етапах цього процесу беруть участь ДТДМ-1, ЗЗЕ і ЗЗП, від їх взаємодії залежать експресія трансферинових рецепторів у дуоденальній крипті і відповідно всмоктування заліза. Також доставлення заліза до тканин здійснюють БСГ і феропортин. У цьому разі БСГ, пов'язуючи трансферин із високим ступенем афінності, регулює процеси трансферу, а за допомогою феропортину відбувається безпосередній транспорт заліза через мембрану в плазму [41, 170]. У плазмі транспортну функцію з доставлення заліза виконує основний залізотранспортувальний білок – трансферин, а запасається і зберігається залізо у феритині. Крім того, в метаболізмі заліза бере участь і лактоферин – залізов'язувальний білок нейтрофілів та епітеліальних секретів. Таким чином, абсорбція заліза, його рециркуляція, зберігання та



утилізація є процесами пов'язаними, але дистанційно віддаленими. Тому природно було припустити, що існує гуморальний регулятор, який впливає на ці процеси [137].

Як встановлено останніми роками, роль універсального гуморального регулятора метаболізму заліза відіграє гепсидин [104, 139, 146, 153, 157, 164, 199, 212, 219, 223]. Гепсидин є 25-м амінокислотним пептидом, багатим на цистеїн, із 4 дисульфідними містками, що синтезується в печінці. Людський гепсидин утворюється з термінальної частини 84-го амінокислотного попередника. Вперше гепсидин був ізольований у 2001 р. з сечі та описаний С. Н. Park et al. [199]. У 2002 р. Н. N. Hunter et al. встановили структуру молекули гепсидину [143]. Цей пептид являє собою «шпильку», в якій дві «руки», пов'язані дисульфідними містками в драбинчастій конфігурації. Незвичайною рисою молекули гепсидину є наявність дисульфідних зв'язків між двома сусідніми цистеїнами поряд із поворотом «шпильки», що є характерною хімічною ознакою стресової ситуації і може мати високу реактивність. Було з'ясовано, що він кодується мРНК, яка генерується з третього екзона USF 2-го гена, розміщеного на хромосомі 19. Гепсидин має виражені антибактеріальні властивості: подібно іншим антибактеріальним пептидам він здатний розривати бактеріальну мембрану, що є можливим завдяки просторовому розділенню бічних ланцюгів: гідрофільних і гідрофобних. Одночасно з цим, гепсидини різних ссавців мають ідентичні амінокислотні послідовності, що є відмінним від інших антибактеріальних білків. Саме це й навело дослідників на думку про те, що цей пептид може бути призначеним для спеціальної взаємодії з іншими макромолекулами. Було відзначено, що вміст гепсидину в сечі в разі розвитку системної інфекції підвищується в 100 і більше разів, це стало підставою для того щоб вважати гепсидин медіатором природженого імунітету. Однак, як з'ясували останніми роками, роль гепсидину в організмі є значно багатограннішою, ніж лише антибактеріальний захист [143, 199]. С. Pigeon et al. визначили та довели зв'язок між гепсидином і метаболізмом заліза. Вони засвідчили, що

надлишок заліза індукує синтез гепсидину гепатоцитами, а мРНК протопептиду гепсидину експресується не лише під впливом багатої на залізо дієти, а й під впливом ліпополісахаридів [212].

Застосування сучасних генно-інженерних технологій із використанням трансгенних ліній мишей показали, що гепсидин є негативним регулятором захоплення заліза в тонкому кишківнику його виходу з макрофагів, оскільки в ліній мишей із відсутністю гена висхідного транскрипційного фактора 2, тобто в разі дефіциту гепсидину, спостерігається стан, характерний для гемохроматозу [125, 153, 212]. У наступній праці R. E. Fleming і W. S. Sly передбачили, що гіперпродукція гепсидину під час інфекції та запалення може бути відповідальною за розвиток АХЗ [202]. Подальші дослідження, проведені на лініях трансгенних мишей із збільшеною транскрипцією гена висхідного транскрипційного фактора 2, засвідчили, що надмірна експресія гепсидину призводить до гострого дефіциту заліза [212]. Факт, що миші цих ліній вмирають невдовзі після народження в результаті гострої анемії, свідчить про роль гепсидину як негативного регулятора транспорту заліза і на плацентарному рівні в плодів. Миші з частковим блокуванням гепсидинового гена виживають, хоча й страждають від дефіциту заліза, який не може бути повністю заповнений парентеральним залізом. Автори дійшли висновку, що гепсидин виявляє блокувальний ефект на транспорт заліза в усьому організмі, включаючи внутрішній епітелій, макрофаги, плаценту та інші типи клітин. Дослідженнями E. Nemeth, G. Nicolas, D. Weinstein доведено вплив гепсидину (як у модельних експериментах на трансгенних лініях мишей, так і на людях з інфекційними захворюваннями й запаленням) на виникнення дефіциту заліза та АХЗ [104, 139, 153]. E. Nemeth et al. досліджували вміст гепсидину і ряд цитокінів у добровольців при запаленні, спричиненому введенням ліпополісахаридів. Установлено збільшення прозапального цитокіну ІЛ-6, гепсидину й зниження вмісту заліза в сироватці. Необхідно зазначити, що спостерігалось і зростання концентрації інших цитокінів, таких як ІФН- $\gamma$  та ФНП- $\alpha$ , але підвищення їх вмісту було

короткотривалим. Було показано, що експресія мРНК гепсидину у хворих із бактеріальною інфекцією може підвищуватися в декілька тисяч разів, а вміст гепсидину в сечі – в сотні разів, одночасно з цим збільшувався вміст сироваткового феритину та ІЛ-6. Ймовірно, бактерії та патогенспецифічні макромолекули, такі як ліпополісахариди, діють на макрофаги, включаючи печінкові купферівські клітини, і викликають збільшену продукцію ІЛ-6, який за допомогою індукції мРНК гепсидину ініціює його синтез гепатоцитами [126, 180].

У дослідженні S. Nohaus et al. (2010) 65 хворих із ходжкінською лімфомою мали асоційоване збільшення вмісту ІЛ-6 із гепсидином [46]. У хворих на множинну мієлому, в яких уміст сироваткового ІЛ-6 та кісткового морфогенетичного білка-2 часто збільшується, нормохромна та нормоцитарна анемія корелювала з умістом гепсидину в сечі й сироватці крові, а також – з умістом ІЛ-6 [115, 152, 162]. Проте збільшення вмісту гепсидину експериментально швидше асоціювалося з підвищенням умісту кісткового морфогенетичного білка-2, ніж з ІЛ-6 [258, 259, 269]. Крім того, в результаті проведення експериментальних досліджень було виявлено, що антагоністи гепсидину або кісткового морфогенетичного білка-2 попереджували розвиток анемії, пов'язаної з ІЛ-6 [51, 159]. У дослідженні E. Kemna et al. (2005) досліджувався вплив ін'єкційного введення ліпополісахаридів на вміст цитокінів та показники заліза. В наслідок цього було з'ясовано, що через три години після введення ліпополісахаридів достовірно збільшився вміст ІЛ-6, через 6 годин – вміст гепсидину в сечі, через 22 години – вміст С-РП ( $p < 0,05$ ), а вміст СЗ знизився на 12 ммоль/л ( $p < 0,05$ ) [254]. Уведення ІЛ-6 добровольцям продемонструвало швидке збільшення вмісту гепсидину в сечі (через 2 години після інфузії вміст був у 7,5 раза вищий порівняно з вихідним) з нормалізацією його вмісту через 24 години. Важливим є те, що через 2 години після інфузії відбувалося зниження вмісту СЗ на 34 %, а насичення трансферину залізом – на 33 % [147]. У хворих з АХЗ підвищений вміст прогепсидину в сироватці крові

пов'язаний із зменшеною експресією феропортину та збільшенням накопичення феритину в моноцитах [146].

Відзначено, що під дією прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ , а також білків гострої фази (С-РП, фібриногену) відбувається гіперпродукція гепсидину печінкою, який блокує рецептори феропортину – трансмембранного білка, що забезпечує вихід заліза з клітин (ентероцитів, макрофагів, гепатоцитів) [41, 82, 146, 223]. Гепсидин підсилює перерозподіл заліза з кісткового мозку до макрофагів, і таким чином порушується метаболізм заліза у вигляді його підвищеного накопичення в клітинах макрофагальної системи (активація макрофагів під час запалення) та порушення його використання еритроїдними клітинами для утворення гемоглобіну (залізоперерозподівний механізм анемії). Одночасно під впливом цитокінів відбуваються порушення проліферації клітин-попередників еритроїдного ряду та скорочення тривалості життя еритроцитів, яке, ймовірно, пов'язане зі збільшенням активності ретикулоендотеліальної системи і посиленням фагоцитозу, а також зменшенням експресії рецепторів до ЕПО [41, 82, 119, 246, 234]. Результати досліджень F. Lang (2006) показали, що медіатор запалення простагландин E2 активує  $Ca^{2+}$  катіонні і  $Ca^{2+}$ -чутливі  $K^{+}$ -канали, в результаті цього відбувається гіперполяризація мембрани еритроцита. Це призводить до зміщення фосфатидилсерину з внутрішньої в зовнішню клітинну оболонку, де він відіграє роль рецептора, що залучає макрофаг, потім відбувається розпізнавання еритроцитів макрофагами з подальшим їх фагоцитуванням. В експерименті L.L. Moldawer (1989) на мишах було доведено, що при введенні ФНП- $\alpha$  або ендотоксину також відбувається скорочення життя еритроцитів, а ІЛ-2 та ФНП- $\alpha$  – пригнічення експресії ЕПО та чутливості еритроїдного паростка кісткового мозку до ЕПО [114, 157]. Кожний із цих механізмів призводить до інгібування еритропоезу та розвитку анемії в подальшому. Основні ланки патогенезу анемії у хворих на ХОЗЛ зображені у рисинку 1 [82].

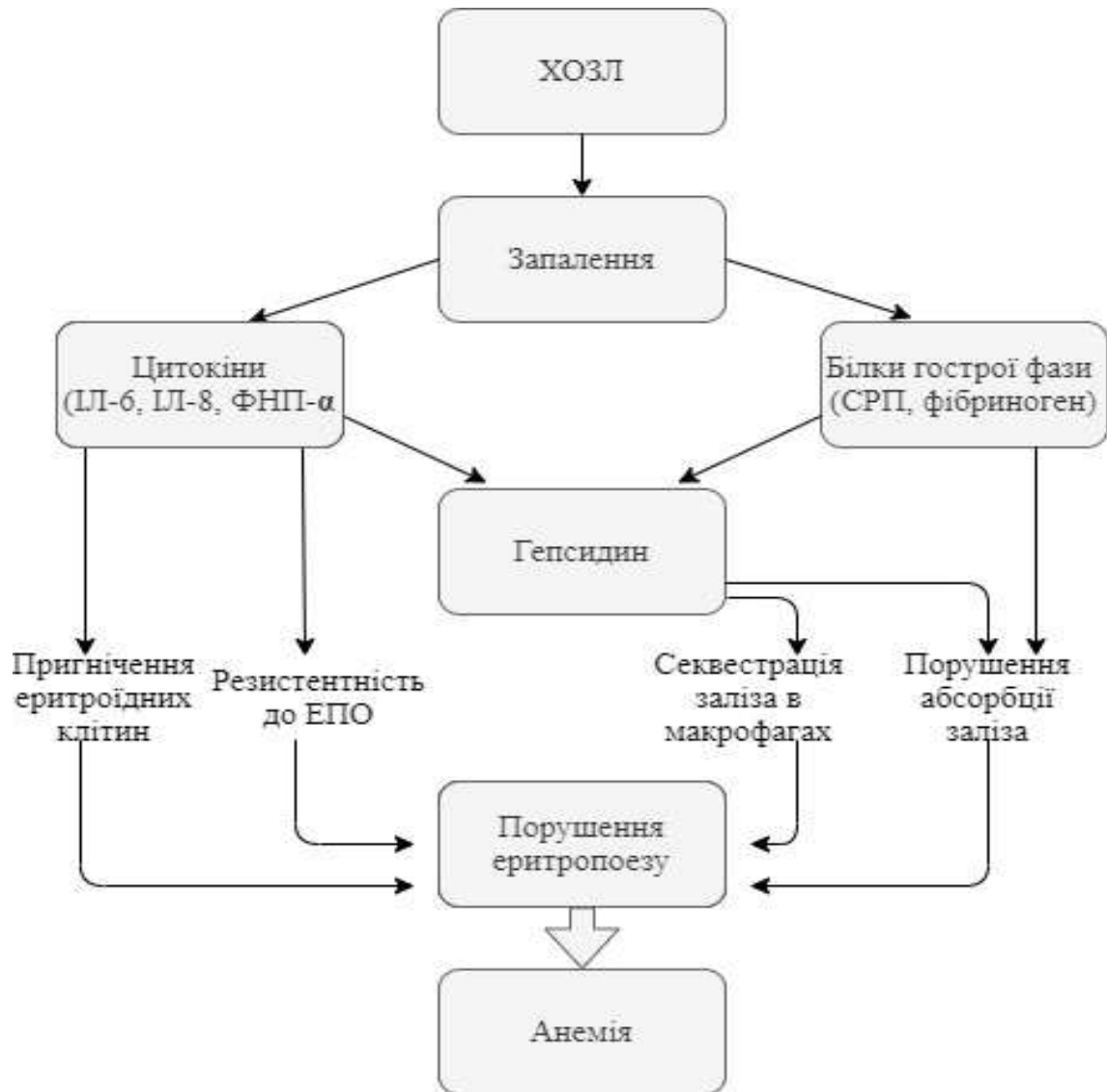


Рисунок 1.1 – Патогенез розвитку анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Серед інших можливих механізмів розвитку анемії в разі ХОЗЛ є відомості про можливу роль дефіциту андрогенів [112], зокрема тестостерону, який, як відомо, стимулює еритропоез і є зниженим у чоловіків, хворих на ХОЗЛ. Існують дані, що теофілін знижує проліферацію еритроїдних клітин у хворих на ХОЗЛ, хоча вміст ЕПО в цьому разі не змінюється [217, 251]. Однак більш реальний вплив на розвиток анемії у хворих на ХОЗЛ можуть мати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II, які призначають із приводу супутніх серцево-судинних захворювань. Декілька клінічних та експериментальних

спостережень демонструють, що у хворих на гіпертонічну хворобу, серцеву недостатність, цукровий діабет, нефропатію та ХОЗЛ зниження гемоглобіну відбувається в середньому через три місяці після призначення іАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II [49, 56, 136]. Серед механізмів розвитку виникнення цієї анемії необхідно розглядати два варіанти: 1 – утворення тетрапептиду, що є ендogenousним інгібітором еритропоезу та пригнічує проліферацію еритроїдних попередників у кістковому мозку; 2 – зниження вмісту циркулюючого ЕПО [209]. Більше того, були спроби використовувати зазначені препарати хворим з еритроцитозом після трансплантації нирок [129], а також особам із поліцитемією, які проживають в умовах високогір'я [50]. У зв'язку з цим, аналізуючи результати досліджень, сфокусованих на частоті її поширеності анемії у хворих на ХОЗЛ, а також механізмів її виникнення, необхідно враховувати факт застосування іАПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Потрібно зазначити, що на цей час існують дослідження, які висвітлюють зв'язок ожиріння з порушенням метаболізму заліза, зокрема, існує «запальна концепція» дефіциту заліза, асоційованого з ожирінням [64, 125, 137, 157, 219]. Епідеміологічні дослідження останніх років демонструють зростання частоти анемії одночасно зі збільшенням випадків зростання індексу маси тіла серед населення країн, що розвиваються [106, 192, 229]. Сучасні уявлення визначають ожиріння безпосередньо як запальний процес, пов'язаний із продукцією адипокінів у результаті ліполізу [99, 133, 219, 256, 267]. Більшість адипокінів, таких як ФНПа, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ендотеліальний фактор росту відіграють ключову роль у розвитку запального процесу [21, 28, 99, 140]. Запальна реакція у хворих з ожирінням підтверджується її наявністю в них високого рівня «гострофазових протеїнів», таких як С-РП [21, 55], ІЛ-6 [235] та ФНП- $\alpha$  [73, 115, 261]. Спираючись на концепцію системного запалення за наявності ожиріння, був проведений ряд досліджень із вивчення продукції гепсидину, який, як з'ясували, синтезується не лише печінкою, а й жировою тканиною, а у

хворих на ожиріння збільшується експресія РНК месенджера гепсидину через стимуляцію його виділення прозапальними цитокінами (лептином, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та С-РП) [41, 147, 223]. Оскільки гепсидин є ключовим регулятором метаболізму заліза, був проведений ряд досліджень із визначення вмісту гепсидину у хворих із надлишковою вагою та ожирінням [37, 55, 147, 219]. У хворих на ожиріння було виявлено підвищення рівня гепсидину незалежно від показників гемоглобіну. Одночасно з цим у разі ожирінні відбувається зміна мікрофлори кишківника у бік грампозитивних мікроорганізмів з істотним зростанням рівня ліпополісахаридів у периферичній крові. Також ліпополісахариди можуть бути індукторами запалення в разі ожиріння та підвищувати продукцію гепсидину [271]. Зв'язок ожиріння з рівнем гепсидину підтверджується результатами щодо покращання показників обміну заліза, а саме зростання вмісту гемоглобіну та СЗ на фоні зниження вмісту феритину і сироваткового гепсидину в результаті проведення баріатричних оперативних втручань [101].

Паралельно з дослідженнями, що підтверджували зв'язок між ожирінням та виникненням анемії, у 2008 році в США було проведено масштабне перехресне дослідження репрезентативної вибірки населення США, яке охоплювало 14 848 осіб, серед яких 46 % мали нормальну масу тіла, 32 % – надлишкову, 14 % – ожиріння I ступеня, 5 % – ожиріння II ступеня, та 3 % – ожиріння III ступеня. Дослідники припускали, що, зважаючи на наявність хронічного запалення в пацієнтів з ожирінням, вони можуть мати високий вміст феритину і низький – сироваткового заліза, насичення трансферину залізом та гемоглобіну. Однак концентрація гемоглобіну не була нижчою в пацієнтів із надлишковою вагою та ожирінням порівняно з особами з нормальним ІМТ. Таким чином, автори зауважили, що ожиріння пов'язане зі змінами сироваткових маркерів обміну заліза, але не має взаємозв'язку з АХЗ [244]. Одержані результати підтверджуються і в інших популяціях, а саме у 2013 році австралійські дослідники проаналізували вміст гемоглобіну, феритину, рТФР, гепсидину і

C-РП у молодих (18–25 років) жінок без коморбідності та з ІМТ  $\geq 27,5$  кг/м<sup>2</sup>. Автори з'ясували, що ожиріння асоціюється з незначними порушеннями обміну заліза, а порушення обміну феритину є первинною аномалією без істотного внеску запалення, зокрема гепсидину, навіть у пацієнтів з ІМТ  $> 35,0$  кг/м<sup>2</sup>. Дослідники інтерпретували це як доказ того, що наявність лише ожиріння є недостатнім фактором для того, щоб спровокувати клінічно значущі порушення в обміні заліза [164]. Аналогічні дані було одержано у 2018 році дослідниками з Туреччини, якими було обстежено 237 дітей віком від 5 до 18 років, серед яких 180 були з первинним ожирінням та 57 – здорових дітей і підлітків. У групі з ожирінням було виявлено більш високі рівні С-РП, лептину і гепсидину, однак ці пацієнти не мали достовірних відмінностей щодо вмісту гемоглобіну, ІЛ-6, феритину та сироваткового заліза [219]. Таким чином, АХЗ у хворих на ХОЗЛ не може бути пов'язаною з ожирінням.

За поширеністю АХЗ є другою після залізодефіцитної анемії (ЗДА) у хворих із гострими або хронічними імунноактивними процесами, з цим і пов'язана її друга назва «анемія хронічного запалення» [189, 263]. Найчастіше ця анемія асоційована з інфекційними – гострими та хронічними бактеріальними, паразитарними і грибовими – захворюваннями (18–95 % випадків) [48, 163], онкологічними процесами – 30–77 % [48, 135, 262], автоімунними (ревматоїдний артрит, васкуліти, саркоїдоз, запальні захворювання товстого кишківника) – 8–71 % [210, 260, 266], хронічними захворюваннями нирок – 23–50 % [40, 100, 232].

У зв'язку з тим, що АХЗ є багатофакторним захворюванням та спостерігається у хворих із різноманітною патологією, встановлення остаточного діагнозу може бути утрудненим. АХЗ часто залишається недіагностованою у хворих із тяжкими захворюваннями. Наприклад, анемія у хворих із нирковою недостатністю тривалий час не була віднесена до АХЗ, а серед причин розвитку цієї анемії виділяли лише абсолютний дефіцит ЕПО, однак американське дослідження 1996 р. спростувало цю теорію. Автори



зауважили, що в результаті проведення інтенсивного діалізу упродовж 6 тижнів відбувається достовірне зростання гематокриту (з  $(28,4 \pm 0,78)$  % до  $(32,3 \pm 0,71)$  %,  $p = 0,002$ ), що дозволило припустити роль інших факторів, включаючи цитокіни, в розвитку анемії у цієї групи хворих [145]. Дослідження Р. Nobisch-Hagen et al. (2001) показало, що хворі з політравмою мали низький вміст гемоглобіну, трансферину та ЕПО під час госпіталізації та СЗ з 2-ї доби, які не збільшувалися упродовж перебування у стаціонарі, але вміст ІЛ-6, антагоніста рецептора інтерлейкіну-1, розчинних рецепторів фактора некрозу пухлин були високими і в подальшому не знижувалися, а вміст феритину зростав упродовж усього часу спостереження за хворими (9 діб) [71]. Дослідження хворих із хронічною серцевою недостатністю, що були незалежними одне від одного, показали високий вміст ФНП- $\alpha$  та пропорційне зростання вмісту цитокінів до тяжкості анемії на відміну від ЕПО, вміст якого не залежав від вираженості анемії [72, 213]. Діагностику АХЗ зазвичай проводять за допомогою виявлення високого вмісту феритину в сироватці крові та низького вмісту СЗ, трансферину і ЗЗЗЗ [3].

Зазвичай АХЗ є нормоцитарною та нормохромною, але АХЗ може бути гіпопроліферативною, а іноді й мікроцитарною, тому диференціальна діагностика повинна включати ЗДА [176, 189, 231, 263]. Низький вміст феритину у хворих з анемією свідчить про необхідність лікування залізом, але вміст феритину вище або в межах референтних значень інтерпретувати важче, оскільки феритин є гострофазовим показником. Деякі автори стверджують, що за умови вмісту феритину  $> 50$  нг/мл будь-який дефіцит заліза можна виключити, але дослідження 1 842 хворих з умістом феритину в сироватці крові  $> 45$  нг/мл показало, що, незважаючи на вміст феритину в межах норми, 6,7 % хворих мали дефіцит заліза. Аналіз 1 368 пацієнтів із умістом феритину  $> 100$  нг/мл засвідчив, що анемія була наявною в 3,5 % хворих [177]. Інше дослідження демонструє, що під час гострого запалення вміст феритину досягає 3 500 нг/мл на фоні існуючого дефіциту заліза в кістковому мозку [190]. В одному дослідженні було розроблено алгоритм

лабораторної діагностики АХЗ хворим на ревматоїдний артрит: у хворих, які мали гемоглобін менше ніж 11,0 г/дл та вміст феритин менше ніж 40 мг/л, спостерігали дефіцит заліза, у хворих із середнім корпускулярним об'ємом більше ніж 85 фл або насиченням заліза більше ніж 7 % – АХЗ. Цей алгоритм привів до правильної діагностики у 89 % хворих, але його незалежна перевірка не була проведена [240].

У зв'язку з вищезазначеними розбіжностями було розроблено додаткові функціональні тести для оцінювання обміну заліза, а саме: визначення рТФР, вмісту гемоглобіну в ретикулоцитах, відсоток гіпохромних еритроцитів та вмісту гепсидину в сироватці крові. З'ясовано, що вміст рТФР збільшується за умови істинного дефіциту заліза. Так, у дослідженні E. Fitzsimons et al. (2002) було досліджено пунктати кісткового мозку та виявлено, що на еритроблестах уміст рТФР нижчий у хворих на ревматоїдний артрит та АХЗ порівняно з хворими на ревматоїдний артрит та ЗДА ( $p = 0,003$ ) [122]. Аналогічні дані були виявлені у двох попередніх дослідженнях – вміст рТФР у хворих на ревматоїдний артрит виявився нормальним [84, 236]. Важливим є той факт, що хворі на ревматоїдний артрит із підвищеним умістом рТФР мали відповідь та 16-тижневу терапію залізом (гемоглобін на початку лікування ( $100,1 \pm 9,3$ ), після – ( $116,3 \pm 8,1$ ) г/л ( $p = 0,006$ ), рТФР на початку лікування ( $2,92 \pm 0,76$ ), після – ( $2,06 \pm 0,35$ ) мг/л ( $p = 0,003$ )), що підтверджує вищезазначені теорії [236].

З метою проведення диференціальної діагностики АХЗ та ЗДА науковці створювали комбінації, що передбачали визначення феритину, вмісту рТФР (або відношення рТФР до логарифмічного феритину, що більш відомо як індекс рТФР) та інші маркери запалення, такі як швидкість осідання еритроцитів і С-РП [66, 151, 230, 245, 252, 257]. Корисним є визначення індексу рТФР, що відображає кількість заліза при АХЗ та ЗДА – індекс  $> 0,8$  відрізняє дефіцит заліза у хворих із запаленням, а показник  $> 1,5$  може бути використаний у хворих, які не мають запального процесу [77, 117, 252, 257]. Існують припущення щодо можливості використання вмісту

гепсидину з метою верифікації типу анемії [66, 98]. Таким чином, існує достатня кількість досліджень, присвячених з'ясуванню частоти та патогенетичних аспектів АХЗ, але одночасно з цим існує дефіцит даних, що свідчать саме про верифікацію типу анемії у хворих на ХОЗЛ, і, як наслідок, відсутність схем лікування таких пацієнтів. Недостатність проспективних досліджень обумовлює той факт, що жодний із запропонованих науковцями алгоритмів діагностики широко не впроваджено в клінічну практику, саме це диктує необхідність розроблення алгоритмів діагностики та лікування АХЗ.

### **1.3 Клінічне значення анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та можливості її лікування**

У дослідженні P. Calverley et al. (1982) було вперше доведено, що наявність анемії в разі ХОЗЛ може бути незалежним фактором вираженості диспное, зниження толерантності до навантаження і виживання пацієнтів [79]. За наявності анемії задишка (за шкалою mMRC) була більш вираженою, відстань у 6-хвилинному тесті ходьби зменшувалася, а тривалість життя порівняно з пацієнтами без анемії скорочувалася (49 місяців порівняно з 74). G. Krishnan et al. (2006) показали аналогічні клінічні особливості у хворих на ХОЗЛ з анемією, а також було встановлено, що вміст гемоглобіну тісно пов'язаний із вираженістю диспное і зниженням толерантності до навантаження у хворих на ХОЗЛ ( $r = 0,02$ ;  $p = 0,003$ ). Отже, вміст гемоглобіну є важливим внеском у функціональну активність і якість життя пацієнтів із ХОЗЛ [58]. У дослідженні A. Chambellan et al. (2012) також доведено, що анемія у хворих на ХОЗЛ збільшує задишку, знижує фізичну активність та якість життя. Автори припускають, що ЕПО може мати деякі переваги в лікуванні анемії хронічних захворювань, але це потребує подальшого вивчення у хворих на ХОЗЛ [76]. В аналізі дослідження T. Similowski et al. зазначалося, що гематокрит є незалежним та основним предиктором виживання. Трирічна виживаність пацієнтів була нижчою за

менших показників гематокриту, в той час як поліцитемія асоціювалася з більшою виживаністю хворих (24 % пацієнтів із трирічною виживаністю за гематокриту < 35 % та 70 % хворих – за гематокриту  $\geq$  55 %) [228]. В. Ergan et al. (2016) провели дослідження 106 хворих на ХОЗЛ, з метою з'ясування впливу анемії на ризик смерті в разі гострої серцевої недостатності, зумовленої тяжким загостренням ХОЗЛ. Було встановлено, що 22 (20,8 %) хворих потребували негайної інвазивної вентиляції. Серед цієї групи хворих анемія була виявлена в 50 % хворих, а 39 пацієнтів (36,8 %) померли упродовж перебування в стаціонарі, порівняно з неанемічними хворими госпітальна летальність була значно вищою в групі пацієнтів з анемією (20,8 % порівняно з 52,8 %;  $p = 0,001$ ). Аналіз логістичної регресії засвідчив, що наявність анемії та відмова від штучної вентиляції були незалежними предикторами госпітальної летальності (95 % ДІ: 3,99 [1,39–11,40];  $p = 0,010$  та 2,56 [1,60–4,09];  $p < 0,001$ ) [117].

У дослідженні ANTADIR аналіз зв'язку між летальністю та вмістом гемоглобіну у хворих на ХОЗЛ, які отримували довготривалу кисневу терапію, засвідчив, що показник гематокриту негативно корелював із віком ( $r = -0,245$ ) та бронхіальною обструкцією ( $r = -0,068$ ) [214]. Одночасно була виявлена тенденція до підвищення гематокриту в міру збільшення індексу маси тіла хворих ( $r = 0,127$ ) і позитивна кореляція між гематокритом і напруженням  $\text{CO}_2$  в артеріальній крові ( $r = 0,161$ ). Крім того, було виявлено зворотну залежність між показником гематокриту, з одного боку, частотою госпіталізацій і тривалістю перебування в стаціонарі – з іншого.

Результати досліджень дозволяють вважати, що АХЗ ускладнює перебіг ХОЗЛ і погіршує прогноз хворих за різних станів, що супроводжуються швидкоплинною тканинною гіпоксією, наприклад у разі гострої постгеморагічної анемії. Так, смертність хворих від шлунково-кишкових кровотеч була вищою у хворих на ХОЗЛ (32 %) порівняно з групою аналогічних пацієнтів без легеневої патології (10 %); відношення шансів (ВШ) = 4,3; 95 % ДІ – 1,22–14,8;  $p < 0,01$  [80].

Під час обстеження 132 424 хворих на ХОЗЛ анемію виявлено у 21 % пацієнтів, які були старшого віку, мали більшу кількість супутніх захворювань, а щорічні витрати на їх лікування були вищими порівняно з пацієнтами без анемії (1 466 доларів та 649 доларів,  $p < 0,001$ ). Летальність пацієнтів із ХОЗЛ та анемією становила 262/1 000 людино-років, у той час як за нормальних показників гемоглобіну – 133/1 000 ( $p < 0,001$ ) [47].

За наявності достатньої кількості наукових досліджень, присвячених з'ясуванню частоти анемії при ХОЗЛ, її патогенетичних аспектів, практично відсутні дослідження стосовно шляхів її лікування. Більшість авторів стверджує, що для корекції АХЗ необхідним є використання екзогенного ЕПО, зокрема, через те, що запальні стани асоційовані з недостатнім рівнем ЕПО, а його введення може позитивно впливати на АХЗ, а саме пригнічувати активність гепсидину та зменшувати секвестрацію заліза [53, 168]. Експериментальні дослідження засвідчують, що низькі дози ЕПО приводять до нормалізації функції ендотелію, пригнічення судинного запалення, окиснювального стресу, це дозволяє припустити, що ЕПО може пригнічувати системний запальний процес [52].

У клінічній практиці використовують три основних види препаратів ЕПО: альфа-ЕПО, бета-ЕПО і пролонговані ЕПО, кожний із яких застосовують із конкретною метою, залежно від клінічних даних, індивідуальних для кожного пацієнта. Однак найбільш універсальними і найбільш використовуваними є альфа-ЕПО, оскільки ці препарати мають найбільшу афінність до рецепторів ЕПО, і період їх напіввиведення найбільш близький до ендогенного ЕПО. Це обумовлює його швидкий і більш керований ефект. Важливим є те, що вираженість відповіді тим більша, чим сильніша афінність препарату до рецепторів, і тим менша, чим довше відбувається їх контакт [167]. Альфа-ЕПО були першими розробленими ЕПО і тому мають найбільший клінічний досвід застосування.

Ґрунтуючись на результатах дослідження С. Cote et al. (2007) [134], які засвідчують більш тяжкий перебіг ХОЗЛ у хворих з анемією, є підстави

стверджувати, що корекція анемії приведе до покращання функціонального стану хворих на ХОЗЛ (зменшить рівень задишки та підвищить толерантність до фізичних навантажень), як це було доведено в дослідженні з хворими на хронічну серцеву недостатність з анемією [110]. У цьому дослідженні брали участь 26 хворих із анемією, які отримували ЕПО дозою від 15 000 до 30 000 МО упродовж трьох місяців, після цього відзначалося значне підвищення толерантності до фізичних навантажень (тривалість тренування ( $590 \pm 107$ ) і ( $657 \pm 119$ ) с;  $p < 0,004$ ) та вмісту гемоглобіну ( $(11,0 \pm 0,5)$  і ( $14,3 \pm 1,0$ ) г/дл;  $p < 0,05$ ).

Повертаючись до патогенезу виникнення АХЗ, а саме до залізоперерозподільного механізму виникнення анемії – підвищення накопичення його в клітинах макрофагальної системи (активація макрофагів під час запалення) та порушення використання еритроїдними клітинами для утворення гемоглобіну, стає зрозумілим, що використання монотерапії у вигляді препаратів ЕПО може бути недостатнім через наявність «функціонального дефіциту заліза», який потребує додаткового введення препаратів заліза внутрішньовенно.

Дослідження ефективності лікування анемії у п'яти хворих на ХОЗЛ за рахунок трансфузії еритроцитів у період загострення, що потребувало штучної вентиляції легень, показало, що введення  $\leq 3$  доз еритроцитарної маси привело до покращання показників гемоглобіну (з ( $9,8 \pm 0,8$ ) до ( $12,3 \pm 1,1$ ) г/дл;  $p < 0,0001$ ) та зниження середньої хвилинної вентиляції (з ( $9,9 \pm 1,0$ ) до ( $8,2 \pm 1,2$ ) л/хв), а також дозволило перевести хворих на самостійне дихання [225]. До іншого дослідження входило 12 пацієнтів із ХОЗЛ та анемією, які отримували ЕПО і препарат заліза внутрішньовенно 1 раз на тиждень упродовж 5 тижнів. Згідно з даними цього дослідження відзначалося покращання диспное, оцінювання якого проводили за допомогою візуальної аналогової шкали ( $2,5 [2-3]$  та  $8,5 [7-10]$ ;  $p = 0,0005$ ), гемоглобіну ( $9,9 [9,2-10,6]$  та  $12,4 [11,6-13]$ ;  $p = 0,0005$ ), гематокриту ( $29,9 [28 - 31,5]$  та  $38,1 [35,0-39,4]$ ;  $p = 0,0005$ ), еритроцитів ( $3,3 [3,2-3,7]$  і  $3,9$

[3,6–4,3];  $p = 0,01$ ), феритину (99 [48,6–127,4] та 330,6 [243,4–615,2];  $p = 0,005$ ), відсотку насичення трансферину залізом (12,8 [11,0–19,1] і 24,0 [18,5–27,9];  $p = 0,005$ ) [44]. На противагу вищезгаданим дослідженням із незначною кількістю хворих та відсутністю груп контролю необхідно відзначити рандомізоване подвійне сліпе дослідження, до якого входило 2 278 пацієнтів із систолічною серцевою недостатністю та анемією середнього або легкого ступеня тяжкості. У групі хворих, які отримували лікування дарбопоетином-альфа, було відзначено швидке зростання показників гемоглобіну, але частота госпіталізацій та смертність не відрізнялися від групи плацебо. Крім того, збільшилася частота тромбоемболітичних ускладнень у хворих, які отримували дарбопоетин-альфа [257].

Отже, аналіз літературних джерел свідчить про те, що анемія у хворих на ХОЗЛ є дещо поширеною та її наявність є незалежним фактором вираженості диспное, зниження толерантності до навантаження і виживання пацієнтів. Визначення типу анемії є можливим за умови проведення детального аналізу супутньої патології, визначення еритроцитарних індексів, а також поглибленого аналізу показників обміну заліза. З огляду на те, що дослідження проблеми АХЗ у хворих на ХОЗЛ є фрагментарними, клінічне значення та можливості її лікування залишаються невизначеними. Отже, є доцільним подальше вивчення механізмів розвитку АХЗ саме у хворих на ХОЗЛ та зв'язку між анемією й тяжкістю захворювання, а також визначення ефективних схем лікування АХЗ, що може вплинути на функціональний стан і вираженість симптомів ХОЗЛ у хворих.

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1 Матеріали дослідження

Дослідження було проведено у два етапи: 1<sup>й</sup> етап було присвячено дослідженню лабораторних та клінічних особливостей перебігу ХОЗЛ за наявності АХЗ; 2<sup>й</sup> – визначенню ефективних схем лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ. До 1-го етапу дослідження було включено 202 хворих на ХОЗЛ у стадії загострення, які перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні Комунального закладу Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня» та терапевтичному відділенні Комунального закладу Сумської міської ради «Сумська міська клінічна лікарня № 4» в період 2016 – 2017 рр. Дослідження було схвалене Комісією з питань додержання біоетики під час проведення експериментальних та клінічних досліджень Медичного інституту Сумського державного університету (№ 2/1 від 14 лютого 2017 р.; № 3/10 від 6 жовтня 2020 р.). До дослідження входили пацієнти за умови підписання інформованої згоди, що складалася з мети і зазначення обсягу запланованих обстежень, необхідності корекції лікування та можливого ризику виникнення її побічних ефектів.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- вік 40 років і старші;
- наявність діагнозу ХОЗЛ;
- наявність згоди на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- наявність у пацієнта тяжких супутніх захворювань: туберкульозу легень, онкопатології, алкогольної та/або наркотичної залежності, синдрому набутого імунodefіциту, серцевої недостатності ІБ, ІІ стадій, системних аутоімунних захворювань, а також декомпенсованої печінкової або ниркової недостатності;



- наявність встановленого джерела кровотечі (ускладнення виразкової хвороби, неспецифічний виразковий коліт, хронічний геморої та ін.);
- анемія тяжкого ступеня (гемоглобін < 80 г/л);
- швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>;
- попередньо діагностовані анемії (мегалобластні, апластичні, гемолітичні);
- застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту;
- період вагітності чи лактації.

Діагностику та лікування ХОЗЛ здійснювали згідно з Наказом МОЗ України № 555 «Хронічне обструктивне захворювання легень» від 27. 06. 2013 р. та глобальної стратегії з діагностики, ведення та запобігання ХОЗЛ (GOLD 2014 р.) [27, 131]. Діагностику анемії проводили за допомогою уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» № 709 від 02. 11. 2015 року і рекомендацій ВООЗ (2015) на підставі анамнезу, клінічних симптомів, результатів лабораторного та інструментального досліджень [26, 268].

Обстежена група контролю відповідала таким критеріям: відсутність в анамнезі симптомів ХОЗЛ або інших хронічних легеневих захворювань, паління, симптомів кровотечі, встановленого діагнозу мегалобластної, апластичної або гемолітичної анемії. Групу контролю становили 62 практично здорові особи, які проходили обстеження на базі Комунального закладу Сумської міської ради «Сумська міська клінічна поліклініка № 3».

Усім обстеженим пацієнтам проводили загальноклінічні, лабораторні та інструментальні дослідження. Антропометричні обстеження передбачили визначення маси тіла, зросту та ІМТ у кг/м<sup>2</sup>. ІМТ розраховували за формулою Кетле: маса тіла (кг)/зріст (м<sup>2</sup>). ІМТ від 18 кг/м<sup>2</sup> до 24,9 кг/м<sup>2</sup> розцінювали згідно з рекомендаціями ВООЗ як НМТ, від 25 кг/м<sup>2</sup> до 29,9 кг/м<sup>2</sup> – як ЗМТ, а вищий за 30 кг/м<sup>2</sup> – як ожиріння.

До комплексу лабораторних обстежень входили дослідження показників обміну заліза (СЗ, ненасиченої залізовв'язувальної здатності сироватки крові (НЗЗЗ), ЗЗЗЗ, трансферину, феритину), кольорового показника (КП), еритроцитарних індексів, С-РП, рТФР та гепсидину. Визначення вмісту ЕПО проводили всім хворим на ХОЗЛ з АХЗ, 10 хворим із ЗДА та 62 особам із групи контролю.

З інструментальних методів застосовували комп'ютерну спірографію. Для розподілу хворих використовували результати, одержані після проведення бронходилатаційного тесту (проведення спірографії до та через 15 хвилин після інгаляції 400 мкг салбутамолу).

Діагностику АХЗ, ЗДА та еритроцитозу проводили з використанням наступних критеріїв, відображених у таблиці 2.1 [26, 268].

Таблиця 2.1 – Критерії діагностики анемії хронічного захворювання, залізодефіцитної анемії та еритроцитозу

Показник	Захворювання		
	АХЗ	ЗДА	Еритроцитоз
Гемоглобін, г/л	↓	↓	↑
Еритроцитарні індекси	N	↓	↓ або N
рТФР, нмоль/л	N	↑	N

Примітки:

- 1 ↓ – показник нижче від референтних значень;
- 2 ↑ – показник вище від референтних значень;
- 3 N – показник у межах референтних значень.

Відповідно до аналізу результатів обстеження хворих щодо вмісту гемоглобіну, еритроцитарних індексів та рТФР нами було одержано чотири досліджувані групи: 1-ша група – 144 хворих на ХОЗЛ без анемії, 2-га група – 33 хворих на ХОЗЛ з АХЗ, 3-тя група – 12 хворих на ХОЗЛ з еритроцитозом, 4-та група – 13 хворих із ЗДА.

Серед усіх досліджуваних хворих до госпіталізації в стаціонар 19 хворих (8,5 %) отримували  $\beta_2$ -агоністи короткої дії, 19 (9,5 %) –  $\beta_2$ -агоністи тривалої дії, 17 (8,5 %) – холінолітики пролонгованої дії, 23 (11,5 %) –  $\beta_2$ -агоністи й

холінолітики тривалої дії, 101 (50,5 %) – низькі дози інгаляційних кортикостероїдів (іКС) у поєднанні з пролонгованими  $\beta_2$ -агоністами та холінолітиками, 21 (10,5 %) – середні дози іКС у поєднанні з пролонгованими  $\beta_2$ -агоністами, та лише 2 хворих (1 %) – високу дозу іКС у поєднанні з пролонгованими  $\beta_2$ -агоністами та холінолітиками.

Для проведення 2-го етапу дослідження, з метою одержання достовірних результатів та адекватного оцінювання клініко-лабораторної ефективності лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ було обстежено 120 хворих на ХОЗЛ у стадії загострення (які перебували на стаціонарному лікуванні в вищезгаданих лікувальних закладах та відповідали вищезазначеним критеріям включення та виключення), з яких у 21 пацієнта було верифіковано АХЗ (вмісту гемоглобіну нижче за референтні значення (120 г/л для жінок та 130 г/л для чоловіків) та вміст рТФР у межах референтних значень (8,7–27,1 нмоль/л), проте лише 19 пацієнтів з АХЗ погодилося взяти участь у дослідженні щодо корекції лікування виявленої у них анемії. Таким чином, у дослідженні з вивчення ефективності лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ прийняло участь 52 пацієнти.

Хворі, які прийняли участь у 2-му етапі дослідження (ХОЗЛ з АХЗ) були рандомізовані на три підгрупи: А (20 пацієнтів), В (20 пацієнтів) та С (12 хворих). Усім пацієнтам А – С груп було призначене або/та відкориговане базисне лікування із застосуванням  $\beta_2$ -агоністів тривалої дії (сальметерол та формотерол), холінолітиків тривалої дії (тіотропію бромід) та іКС (будесоніду та флютиказону). У період загострення (7 діб) призначали преднізолон 30 мг (або 4,5 мг дексаметазону), бронхолітики короткої дії – за потреби, антибактеріальну терапію (амінопеніциліни, макроліди або фторхінолони) – за наявності ознак бактеріального загострення ХОЗЛ. Після завершення лікування загострення всі пацієнти А – С груп продовжували отримувати базисне лікування, хворі А групи на додаток до базисної терапії отримували 80 мг двовалентного заліза (Тардиферон) двічі на добу упродовж 4 тижнів; В – отримували 100 мг сахарозного комплексу гідроксиду заліза (Ш)

внутрішньовенно (Суфер) тричі на тиждень упродовж 4 тижнів; С групи – 100 мг сахарозного комплексу гідроксиду заліза (ІІІ) внутрішньовенно (Суфер) та рекомбінантного ЕПО людини 3 000 МО (Емавейл) підшкірно тричі на тиждень упродовж 4 тижнів.

Хворим проводили визначення вмісту гемоглобіну, СЗ, феритину, гепсидину та С-РП у крові до початку лікування (візит 1), після закінчення лікування загострення (візит 2, 8-ма доба) та після завершення антианемічного лікування (візит 3, 36-та доба від госпіталізації). Вміст ЕПО визначали на візиті 1. Оцінювання клінічних симптомів ХОЗЛ та АХЗ, визначення вираженості симптомів ХОЗЛ та рівня диспное (опитувальники САТ та mMRC) проводили на 1-му та 3-му візитах (1-ша та 36-та доби), у ці самі терміни проводили визначення ОФВ<sub>1</sub>. Оцінювання ризику тромбозів глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) з використанням шкал Уельса хворим групи С проводили на 2-му візиті та після закінчення кожного тижня лікування ЕПО (оцінювання кожного хворого було виконане п'ять разів). Схематично дизайн дослідження зображено на рисунку 2.1.

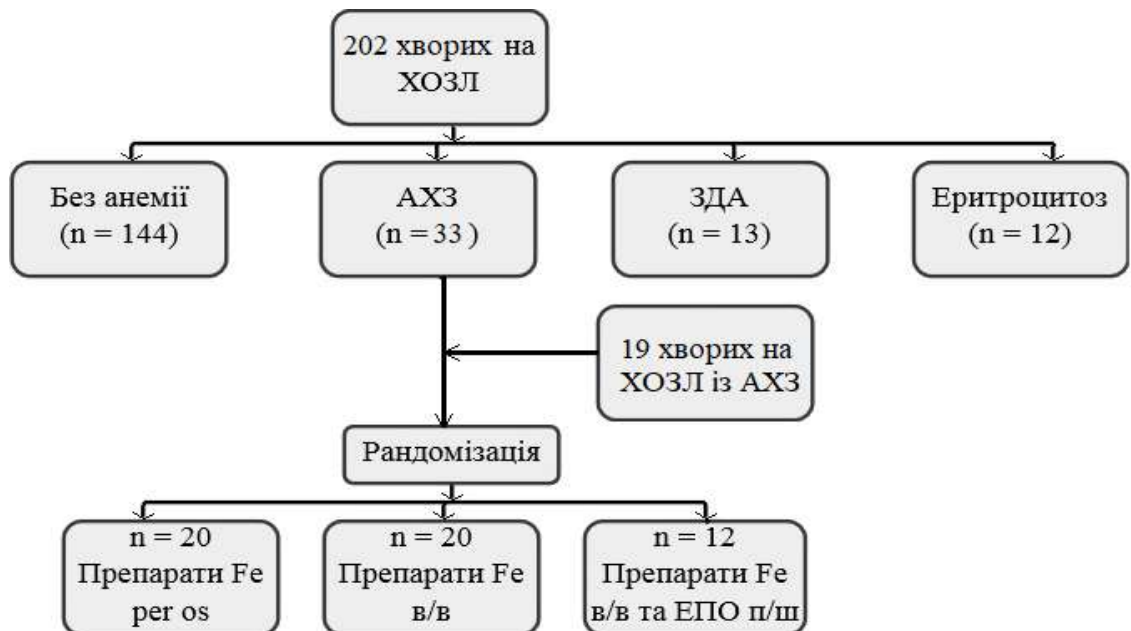


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

Аналізуючи показники хворих групи С, необхідно зазначити, що двоє хворих (16,6 %) вибули з дослідження через 2 тижні лікування, що було обумовлено небажанням пацієнтів продовжувати участь у дослідженні через появу осалгій, які пацієнти пов'язували з початком лікування ЕПО. Отже, оцінювання динаміки змін усіх показників у групі С представлено без урахуванням хворих, які вибули з дослідження.

## 2.2 Лабораторні методи дослідження

Клінічний аналіз крові проводили методом ручного підрахунку, матеріалом для дослідження була капілярна кров, яку брали натще. Усім хворим визначали такі показники: гемоглобін, КП, швидкість осідання еритроцитів, лейкоцитарну формулу, кількість еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів. За матеріалами Наказу МОЗ України № 709 від 02.11.2015 року, визначення еритроцитарних індексів (середній об'єм еритроцитів (MCV), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH), середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC)) розраховували за такими формулами:  $MCV = \frac{Htc}{RBC}$ ,

$$MCH = \frac{Hb}{RBC}, MCHC = \frac{Hb}{Hct}.$$

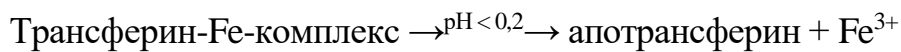
Дослідження вмісту СЗ, ЗЗЗЗ, НЗЗЗ, феритину, трансферину, рТФР, гепсидину та С-РП виконували в умовах сертифікованої лабораторії КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», акредитованої відповідно до вимог ДСТУ ISO/IEC 17025 : 2006 (свідоцтво про акредитацію від 24.12.2013 № 003608, дійсне до 23.12.2018) та забезпеченої необхідною апаратурою. Визначали вміст ЕПО в акредитованій клініко-діагностичній лабораторії «Сінево» (свідоцтво про акредитацію від 17.03.2016 № 012850, дійсне до 17.03.2019). Матеріалом для дослідження вищезазначених показників була сироватка крові, яку отримували шляхом центрифугування венозної крові (ELMI Центрифуга CM-50, Латвія). Умови взяття матеріалу – перед забором крові хворі не вживали

їжу упродовж 8 годин, було дозволено пити лише негазовану воду, а фізичні навантаження, паління були виключені за 30 хвилин до взяття матеріалу.

Визначення СЗ, НЗЗЗ, феритину та трансферину проводили за допомогою наборів реактивів «Roche» (Німеччина) на автоматичному аналізаторі Cobas c311 (Японія).

#### Визначення вмісту сироваткового заліза.

Вміст СЗ визначали методом колориметричного аналізу. Принцип методу:

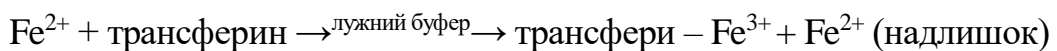


У кислому середовищі залізо вивільнюється з трансферину. Ліпемічні зразки очищуються за допомогою детергенту. Аскорбат окиснює  $\text{Fe}^{3+}$  до  $\text{Fe}^{2+}$ , яке далі вступає в реакцію з ферозином і формує забарвлений комплекс, інтенсивність забарвлення якого прямо пропорційна вмісту заліза.

Діапазон вимірювання – 0,90–179 мкмоль/л, референтні значення – 5,83–34,5 мкмоль/л.

#### Визначення ненасиченої залізоzv'язувальної здатності крові.

Визначення НЗЗЗ також проводили з використанням колориметричного аналізу за допомогою реагенту ферозину. Принцип методу:



Інтенсивність кольору прямо пропорційна концентрації незв'язаного надлишкового заліза та обернено пропорційна НЗЗЗ.

Діапазон вимірювання – 3–125) мкмоль/л, референтні значення для жінок – 24,2–70,1 мкмоль/л, для чоловіків – 22,3–61,7 мкмоль/л.

#### Визначення вмісту трансферину.

Тест, що використовували для визначення трансферину, ґрунтується на принципі імунної аглютинації. В основу методу покладено імуннефелометричний аналіз. Людський трансферин формує осад зі

специфічною антисироваткою, що визначається за допомогою турбодиметричного аналізу.

Діапазон вимірювання – 0,1–5,2 г/л, референтні значення – 2,0–3,6 г/л.

Визначення вмісту феритину.

Вміст феритину визначали імунотурбодиметричним методом з латексним підсиленням. Феритин людини аглютинує з латексними частинками, вкритими антитілами до феритину. Преципітат визначали імунотурбодиметрично за 570/800 нм.

Діапазон вимірювання – 5–1000 мкг/л, референтні значення для чоловіків – 30–400 мкг/л, для жінок – 15–150 мкг/л.

Визначення вмісту С-реактивного протеїну.

Визначення вмісту С-РП у сироватці крові проводили імунотурбодиметричним методом із використанням набору Dialab (Австрія) згідно з методикою виробника. Аналіз С-РП базується на турбодиметричному вимірюванні мутності, що виникає в результаті утворення нерозчинних імунокомплексів антиген-антитіло.

Діапазон вимірювання – 0–22 мг/дл, референтні значення – 0–1 мг/дл.

Визначення загальної залізоzv'язувальної здатності крові.

ЗЗЗЗ визначали розрахунковим методом за такою формулою:

$ZZZZ = HZZZ + CZ$ . Референтні значення для чоловіків – 28,13–96,3 мкмоль/л, для жінок – 30,03–104,6 мкмоль/л.

Визначення вмісту еритропоєтину.

Визначення вмісту ЕПО проводили імунохімічним методом із хемолюмінесцентною детекцією з використанням тест-систем та аналізатора IMMULITE (Siemens). Референтні значення – 4,3–29,0 мОд/мл.

Визначення вмісту гепсидину.

Визначали вміст гепсидину у сироватці крові методом твердофазового імуноферментного аналізу (ІФА) на автоматичному імуноферментному аналізаторі Labsystems, Multiscan MS (Фінляндія), із застосуванням набору Peninsula Laboratories International, Cat. No. S-1337, Hepsidin-25 (human)

(США) згідно з методикою виробника. Для промивання та перемішування використовували Labsystems, MultiWash microplate washer (Фінляндія), і центрифугу CM-50, ELMi (Латвія).

Матеріали та реактиви: концентрат робочого буфера (50 мл концентрату 20X); мікропланшет на 96 лунок із плівкою для закривання планшета; флакон антитіл до гепсидину-25 (ліофілізований); флакон стандарту гепсидину-25 (ліофілізований); флакон біотинільованого гепсидину-25; концентрат кон'югату пероксидази хрину із стрептавідином (100 мкл концентрату 200X); розчин хромогенного субстрату (11 мл тетраметилбензидину дигідрохлориду та перекису водню); стоп-розчин соляної кислоти (15 мл); флакон буфера для розведення стандартів (вільна від пептидів людська сироватка) (8 мл); мікропланшетний рідер із фільтром 450 нм; мікропланшетний вошер та шейкер; стерильна деіонізована вода (1 000 мл).

Усі реагенти були кімнатної температури в закритому вигляді. Приготування ІФА буфера відбувалося шляхом розведення концентрату робочого буфера до 1 000 мл стерильною деіонізованою водою. Розведення антисироватки проводили шляхом внесення 5 мл ІФА буфера та перемішування на вортексі. Біотинільований гепсидин–25 розводили внесенням 5 мл ІФА буфера та перемішуванням на вортексі. Калібрувальні проби з відомою кількістю гепсидину готували шляхом розведення стандартів за схемою згідно з методикою виробника.

Хід визначення. У кожен лунку мікропланшета вносили по 25 мл антисироватки (в буфері ІФА) та інкубували упродовж однієї години за кімнатної температури. Далі, не промиваючи мікропланшета, додавали по 50 мкл стандартів та зразків у буфері ІФА. Інкубували упродовж двох годин за кімнатної температури. Наступним кроком було розчинення ліофілізованого біотинільованого гепсидину–25 в ІФА-буфері та внесення його в кожен лунку об'ємом 25 мкл із подальшою інкубацією упродовж 20 годин за температури +4 °С. Потім мікропланшет залишали за кімнатної температури



на 40 хвилин, після цього п'ять разів промивали лунки ІФА-буфером по 300 мкл на лунку за допомогою вошера. Після промивання в кожному лунку вносили по 100 мкл кон'югату пероксидази хрину зі стрептавідином, попередньо розведеного за допомогою ІФА-буфера в співвідношенні 1/200 (60 мкл/12 мл), та перемішували в центрифугі. Інкубували всі лунки за кімнатної температури упродовж однієї години. Далі всі лунки знову п'ять разів промивали на вошері за допомогою ІФА-буфера. Вносили по 100 мкл на лунку розчину тетраметилбензидину дигідрохлориду та інкубували за кімнатної температури упродовж 45 хвилин. Після інкубації реакцію припиняли шляхом додавання по 100 мкл соляної кислоти в кожному лунку. Абсорбцію вимірювали за довжини хвилі 450 нм упродовж 10 хвилин. Під час аналізування результатів як референтні показники вважали 0–25 нг/мл.

#### Визначення вмісту розчинних трансферинових рецепторів.

Визначення вмісту розчинних трансферинових рецепторів (рТФР) у сироватці крові проводили методом ІФА на автоматичному імуноферментному аналізаторі Labsystems, Multiscan MS (Фінляндія), з використанням набору Monobind Inc., Cat. No. 8625-300, Soluble Transferrin Receptor (США), згідно з методикою виробника, а для промивання та перемішування використовували Labsystems, MultiWash microplate washer (Фінляндія), і центрифугу CM-50, ELMi (Латвія).

Матеріали та реактиви: калібратори рТФР – 6 флаконів по 0,5 мл у флаконі з концентраціями 0 (А); 3,0 (В); 10 (С); 20 (D); 40 (Е) і 80 (F) нмоль/л; ферментний реагент рТФР – 12,0 мл/флакон; біотиновий реагент рТФР – 12,0 мл/флакон; планшет, покритий стрептавідином, – 96 лунок; концентрат розчину для промивання – 20,0 мл/флакон; субстратний розчин – 14,0 мл/флакон; стоп-розчин  $H_2SO_4$  – 8,0 мл/флакон; мікропланшетний рідер із фільтром 450 нм; мікропланшетний вошер та шейкер; стерильна деіонізована вода (1 000 мл).

Усі реактиви були кімнатної температури в закритому вигляді. Перед початком визначення кількості рТФР необхідно приготувати промивний

розчин шляхом розведення концентрату розчину для промивання до 1 000 мл деіонізованою водою.

Хід визначення. У відповідні лунки піпеткою додавали по 10 мкл стандартів, контролів та досліджуваних зразків. Потім в усі лунки вносили по 100 мкл біотинового реагенту та струшували упродовж 30 секунд для перемішування, після цього планшет був накривали та інкубували упродовж 45 хвилин за кімнатної температури, висушували шляхом аспірації. За допомогою вошера планшет промивали п'ять разів. Потім додавали по 100 мкл ферментного реагенту в кожен лунку, накривали, інкубували 30 хвилин за кімнатної температури, після цього висушували шляхом аспірації. Далі промивали планшет тричі за допомогою вошера, додавали по 100 мкл робочого розчину субстрату та інкубували 15 хвилин за кімнатної температури. Насичення забарвлення припиняли додаванням до кожної лунки 50 мкл стоп-розчину. Абсорбцію вираховували за допомогою хвилі довжиною 450 нм упродовж 10 хвилин після додавання стоп-реагенту. Під час аналізування результатів як референтні показники вважали 8,7–28,1 нмоль/л.

### **2.3 Інструментальні методи дослідження та шкали оцінювання хворих**

Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) вивчали за допомогою діагностичного комплексу «Кардіоплюс» (Україна) у ранкові години або після 30-хвилинного відпочинку перед дослідженням. Дані оцінювали з урахуванням відносної вологості повітря, атмосферного тиску і температури довкілля. Визначали такі показники: ЖЄЛ – життєву ємність легень; ОФВ<sub>1</sub> – об'єм форсованого видиху за першу секунду; ФЖЄЛ – форсовану ЖЄЛ; співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ; ПШВ – пікову швидкість видиху. У комп'ютерній програмі, закладеній у «Кардіоплюс», передбачене проведення аналізу і розрахунку фактичних і належних величин показників ФЗД. Для оцінювання

зворотності бронхіальної обструкції проводили бронхомоторний тест із  $\beta_2$ -агоністом короткої дії (сальбутамолом – 400 мкг), результати оцінювали через 15 хвилин після інгаляції препарату.

Рівень диспное визначали за допомогою модифікованої шкали ради з медичного дослідження (mMRC), що є рекомендованим Європейським респіраторним товариством [131]. Опитник складався з таких тверджень, вибір одного з яких відображає рівень диспное в пацієнтів та позначається відповідною позначкою в квадраті:

[0] □ Задишка не турбує, крім випадків інтенсивного фізичного навантаження.

[1] □ Турбує утруднене дихання під час швидкої ходьби або підйому на невеликий пагорб.

[2] □ Повільніше ходить порівняно з особами своєї вікової категорії через задишку або змушений (-а) зупинитися, щоб віддихатися, під час ходьби у своєму темпі.

[3] □ Зупиняється, щоб віддихатися, після того як пройде приблизно 90 метрів або через декілька хвилин ходьби.

[4] □ Дихання утруднене, щоб виходити з дому, або під час одягання та роздягання.

Рівень вираженості симптомів ХОЗЛ у хворих на ХОЗЛ визначали за допомогою тесту COPD Assessment Test (CAT), що є рекомендованим Європейським респіраторним товариством (табл. 2.2) [131].

Результати тесту оцінювали за сумою набраних балів:

- 0–10 балів – незначна вираженість симптомів ХОЗЛ;
- 11–20 – помірна вираженість симптомів ХОЗЛ;
- 21–30 – значна вираженість симптомів ХОЗЛ;
- 31–40 – дуже значна вираженість симптомів ХОЗЛ.

Клінічні особливості перебігу ХОЗЛ та АХЗ було оцінено за допомогою опитування та/або оцінювання щодо наявності/відсутності типових клінічних проявів цих патологій: кашель, харкотиння, хрипи, відчуття стиснення в грудях,

слабкість, головний біль, запаморочення, зниження апетиту, блідість, тахікардія (ЧСС > 90 уд./хв).

Таблиця 2.2 – Опитник для проведення COPD Assessment Test (CAT) [131].

Характеристика найкращого стану здоров'я	Бальна оцінка	Характеристика найгіршого стану здоров'я
1 Я ніколи не кашляю	0 1 2 3 4 5	Я постійно кашляю
2 У мене відсутній слиз у легенях	0 1 2 3 4 5	Мої легені наповнені слизом
3 У мене зовсім немає відчуття стиснення грудної клітки	0 1 2 3 4 5	У мене дуже сильне відчуття стиснення грудної клітки
4 Коли я йду вгору чи піднімаюся сходами на 1-й поверх, у мене немає задишки	0 1 2 3 4 5	Коли я йду вгору чи піднімаюся сходами на 1-й поверх, у мене виникає дуже сильна задишка
5 Моя щоденна діяльність поза межами дому не обмежена	0 1 2 3 4 5	Моя щоденна діяльність поза межами дому дуже обмежена
6 Незважаючи на моє захворювання легень, я відчуваю себе впевнено, коли виходжу з дому	0 1 2 3 4 5	Через моє захворювання легень я не відчуваю себе впевнено, коли виходжу з дому
7 Я міцно сплю	0 1 2 3 4 5	Через моє захворювання легень мій сон дуже поганий
8 У мене багато енергії	0 1 2 3 4 5	У мене зовсім відсутня енергія

Ризик виникнення ТГВ визначали за шкалою Уельса (2003), яка є рекомендованою Європейським кардіологічним товариством та відображена у таблиці 2.3.

Інтерпретація результатів оцінки шкали ризику ТГВ відбувалась відповідно до наступних критеріїв: 1 або менше балів – вірогідність низька, 2 або більше – вірогідність висока.

Таблиця 2.3 – Шкала Уельса для оцінки ризику виникнення тромбозу глибоких вен

Клінічна характеристика	Бал	Оцінка пацієнта
Активне злякисне новоутворення (лікування триває, лікування раку упродовж останніх 6 місяців або паліативне лікування)	1	
Параліч, частковий параліч або ортопедичний гіпс нижньої кінцівки у недавньому минулому	1	
Лежачий хворий (більше трьох днів) або серйозне оперативне втручання упродовж останніх чотирьох тижнів	1	
Локальна болочість глибоких вен нижніх кінцівок	1	
Набряк усієї кінцівки	1	
Набряк задньої частини гомілки, різниця з іншою кінцівкою 3 см (вимірювання проводиться на 10 см нижче горбистості великогомілкової кістки)	1	
Набряк зі збереженням сліду на шкірі під час натискання на хвору кінцівку	1	
Колатеральні поверхневі вени (не варикозні)	1	
Альтернативний діагноз, імовірніший ніж тромбоз глибоких вен	-2	

Ризик виникнення ТЕЛА оцінювали згідно з відповідною шкалою Уельса (2001), яка є рекомендованою Європейським кардіологічним товариством та відображена у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4 – Шкала Уельса для оцінки ризику виникнення тромбоемболії легеневої артерії

Клінічна характеристика	Бал	Оцінка пацієнта
Клінічні ознаки або симптоми тромбозу глибоких вен	3	
Альтернативні діагнози менш вірогідні порівняно з діагнозом ТЕЛА	3	
Частота серцевих скорочень > 100/хв.	1,5	
Імобілізація більше трьох днів або хірургічні втручання упродовж попередніх чотирьох тижнів	1,5	
Попередні ТГВ або ТЕЛА	1,5	
Кровохаркання	1	
Активне злякисне новоутворення (лікування триває, лікування раку упродовж останніх 6-ти місяців або паліативне лікування)	1	

Інтерпретація результатів оцінки шкали ризику ТЕЛА відбувалась відповідно до наступних критеріїв: 4 або менше балів – вірогідність низька, більше 4 – вірогідність висока.

## 2.4 Статистичні методи оброблення даних

Статистичне оброблення результатів здійснювали з використанням програми SPSS-21 (номер ліцензії IDPQ2.ZVAU5.DO3O9). З метою перевірки нормальності розподілу використовували тест Колмогорова – Смірнова. Середні значення наведені у вигляді  $M \pm m$ .

Оцінювання значущості відмінностей між фактичними якісними характеристиками вибірки проводили з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона. Достовірність відмінностей середніх величин у більше ніж двох не зв'язаних групах визначали за допомогою методики однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з подальшою поправкою Бонферроні. У разі необхідності порівняння більше ніж двох незалежних вибірок непараметричних показників застосовували критерій Крускала – Уоллеса. Для аналізу більше ніж двох залежних непараметричних показників використовували двофакторний ранговий дисперсійний аналіз Фрідмана. Для порівняння двох зв'язаних непараметричних вибірок застосовували критерій Уїлкоксона. Як коефіцієнт кореляції використовували коефіцієнт Спірмена. Для порівняння показників у дослідній та порівняльній групах застосовували критерій Манна – Уїтні. Аналізували номінальні показники з використанням таблиць спряженості та критерію  $\chi^2$  Пірсона з поправкою на правдоподібність. Аналіз номінальних показників у двох пов'язаних вибірках проводили за допомогою критерію Мак-Немара.

Усі тести були двобічними, значення  $p < 0,05$  вважали статистично значущими.

## РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

### 3.1 Клініко-функціональна характеристика хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від рівня еритроцитів, гемоглобіну та розчинних трансферинових рецепторів

В умовах постійного запального процесу під дією прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ ) та білків гострої фази (С-РП, фібриногену) відбувається гіперпродукція гепсидину, що зумовлює виникнення анемії у хворих на ХОЗЛ, частота та вплив якої глибоко досліджуються. Більшість авторів відзначає істотний вплив анемії на вираженість диспное, толерантність до фізичного навантаження, тяжкість перебігу та летальність у хворих на ХОЗЛ. З метою дослідження впливу анемії на клінічні прояви ХОЗЛ, зокрема, на рівень диспное, тяжкість перебігу ХОЗЛ, ступінь обструкції та вираженість симптомів ХОЗЛ, було проведено клініко-функціональне дослідження в чотирьох групах хворих. Із метою детального аналізу клінічного перебігу ХОЗЛ та АХЗ було додатково проведено аналіз їх основних симптомів.

Аналіз тривалості захворювання засвідчив, що вона становила 16 (min 5 – max 26) років. Причому 67 (33,2 %) пацієнтів мали тривалість захворювання менше ніж 10 років, 72 (35,6 %) – від 10 років до 20 років, а 63 пацієнти (31,2 %) хворіли на ХОЗЛ більше ніж 20 років (рис. 3.1).

Серед 202 хворих на ХОЗЛ було 129 (63,9 %) чоловіків та 73 (36,1 %) жінки (рис. 3.2), а в групі контролю було 37 (59,8 %) чоловіків та 25 (40,2 %) жінок (рис. 3.3). Середній вік хворих на ХОЗЛ був –  $60,12 \pm 9,42$  р.

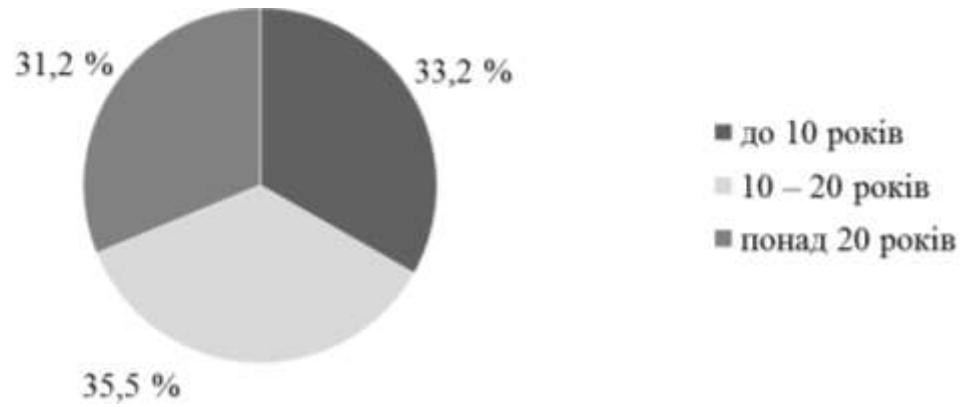


Рисунок 3.1 – Розподіл хворих на хронічне обструктивне захворювання залежно від тривалості захворювання

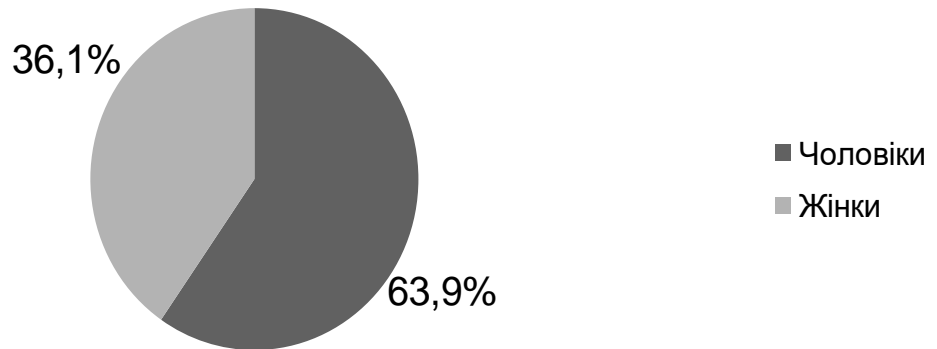


Рисунок 3.2 – Розподіл хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за статтю

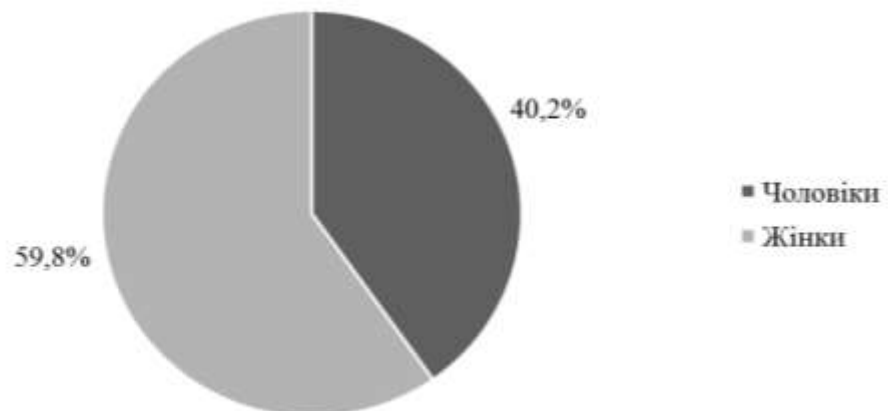


Рисунок 3.3 – Розподіл осіб групи контролю за статтю

Згідно з рекомендаціями GOLD (2014), що передбачають визначення груп хворих А, В, С, D, обстежені пацієнти були поділені на відповідні



групи. До групи А увійшло 30 (14,9 %) хворих, 20 з яких мали I ступінь обструкції, 10 – II ступінь, результати за mMRC 0–1, за CAT < 10 балів; до групи В – 91 (45,0 %) пацієнт, з яких 17 мали I, а 74 – II ступінь обструкції та результати за mMRC  $\geq 2$  і CAT  $\geq 10$  балів; до групи С – 78 (38,6 %) пацієнтів, серед яких 1 мав II, а 77 – III ступінь обструкції та результати за mMRC 0–1, за CAT < 10 балів; до групи D – 3 (1,5 %) хворих, 2 з яких мали III, а 1 – IV ступінь обструкції та результати за mMRC  $\geq 2$  і CAT  $\geq 10$  балів (у зв'язку з малою чисельністю були виключені із подальшого описового статистичного аналізу) (рис. 3.4).

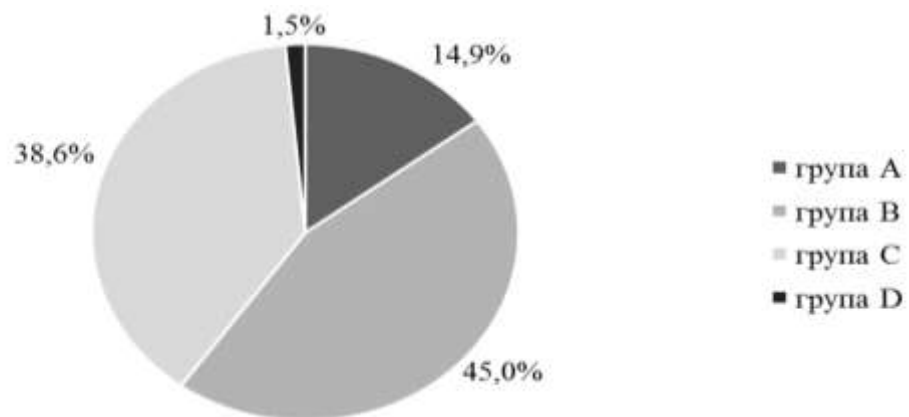


Рисунок 3.4 – Розподіл хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від тяжкості перебігу основного захворювання

Таким чином, у хворих, залучених до дослідження, найбільшу частку (83,6 %) становили хворі В та С груп.

Розподіл хворих за ступенем обструкції проводили відповідно до класифікації, наведеної в міжнародних рекомендаціях GOLD (2014): GOLD I характеризується як легкий ступінь бронхіальної обструкції (ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 80$  %); GOLD II – як помірний (ОФВ<sub>1</sub> 50–79 %), GOLD III – як тяжкий (ОФВ<sub>1</sub> 30–49 %), та GOLD IV – як дуже тяжкий (ОФВ<sub>1</sub>  $\leq 30$  %). Згідно з цією класифікацією I ступінь бронхіальної обструкції діагностовано в 37 (18,3 %) пацієнтів, II – у 85 (42,1 %) пацієнтів, III – у 79 (39,1 %) пацієнтів, та IV – в 1 (0,5 %) пацієнта (у зв'язку з малою чисельністю був виключен із подальшого описового статистичного аналізу) (рис. 3.5).

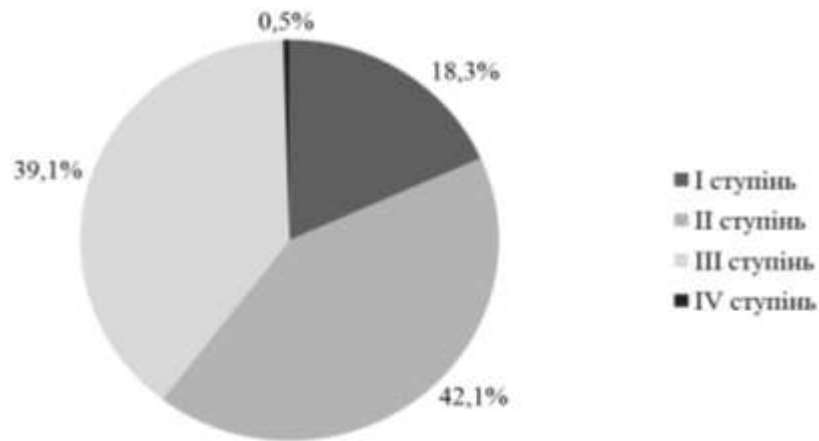


Рисунок 3.5 – Розподіл хворих на хронічне обструктивне захворювання легень відповідно до класифікації GOLD

Отже, більша частина (81,2 %) досліджуваних хворих на ХОЗЛ мала II та III ступені обструкції за GOLD.

Відповідно до аналізу результатів обстеження хворих щодо вмісту гемоглобіну, еритроцитарних індексів та рТФР було виділено чотири досліджувані групи (рис. 3.6): 1-ша група – 144 хворих на ХОЗЛ без анемії, 2-га група – 33 хворих на ХОЗЛ з АХЗ, 3-тя група – 12 хворих на ХОЗЛ з еритроцитозом, 4-та група – 13 хворих із ЗДА.

Аналіз супутньої патології всіх хворих на ХОЗЛ засвідчив, що 35,4 % хворих мали артеріальну гіпертензію 1–2-го ступенів, у 64,6 % хворих артеріальний тиск був у межах норми. Стабільна стенокардія напруги I–II ФК була виявлена в 9,4 % хворих, хронічна серцева недостатність I стадії – у 21,7 %, та ІІА стадії – в 13,7 %, хронічний холецистит – у 5,94 %, жовчнокам'яна хвороба – у 2,47 %, сечокам'яна хвороба – у 5,9 %, цукровий діабет 2-го типу – у 2,97 %, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба – в 3,46 %, хронічний неатрофічний гастрит – у 3,46 %, хронічний гастродуоденіт – у 3,96 %, виразкова хвороба шлунка у фазі ремісії – в 0,99 %, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки у фазі ремісії – в 1,48 %, хронічний панкреатит – у 0,99 %.

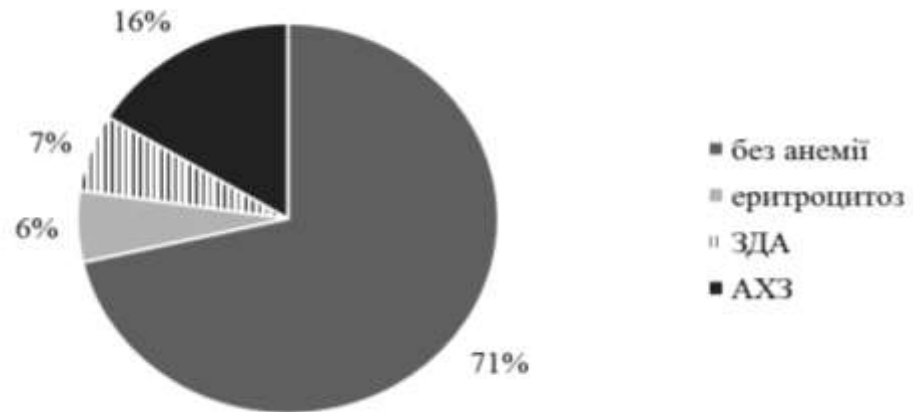


Рисунок 3.6 – Розподіл хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від показників гемоглобіну, еритроцитарних індексів та розчинних рецепторів трансферину

Зокрема, у 5 хворих із ЗДА діагностовано хронічний неатрофічний гастрит, у 4 – хронічний гастродуоденіт, у 2 – виразкову хворобу шлунка, в 1 – виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, і в 1 – хронічний гастродуоденіт та хронічний панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю.

З метою дослідження частоти анемії (АХЗ та ЗДА) залежно від статі було окремо проаналізовано розподіл хворих чоловіків та жінок 1–4-ї груп. Детально дані результати відображено на рисунках 3.7 та 3.8.

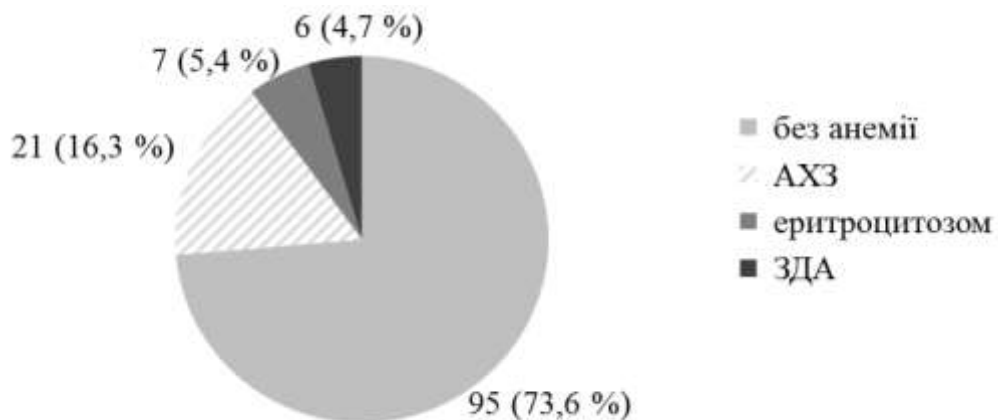


Рисунок 3.7 – Розподіл чоловіків, хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, залежно від умісту гемоглобіну, еритроцитів та розчинних рецепторів трансферину

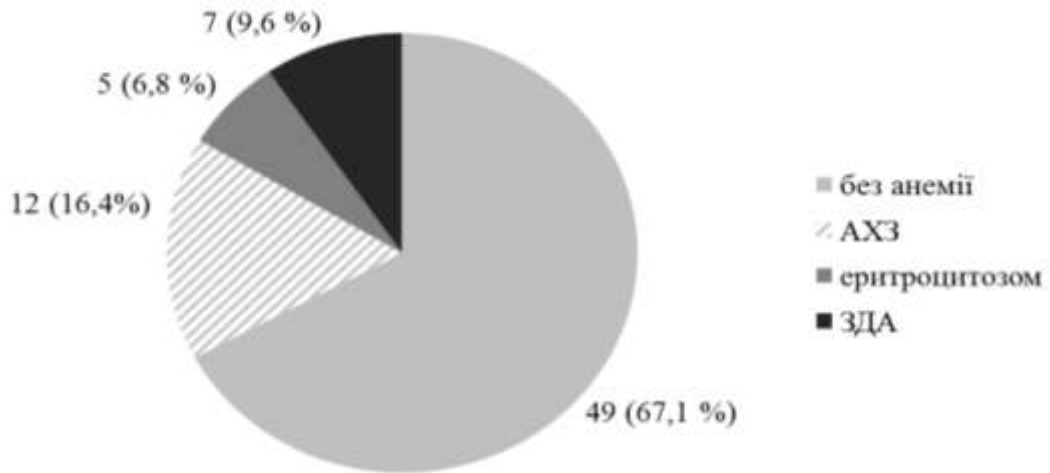


Рисунок 3.8 – Розподіл жінок, хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, залежно від умісту гемоглобіну, еритроцитів та розчинних рецепторів трансферину

У результаті було виявлено, що серед 129 пацієнтів чоловічої статі АХЗ спостерігалася в 16,3 % хворих (21 пацієнт), ЗДА – в 4,7 % (6 хворих), еритроцитоз – у 5,4 % (7 пацієнтів), а серед 73 жінок АХЗ траплялася в 16,4 % хворих (12 пацієнтів), ЗДА – в 9,6 % (7 хворих), еритроцитоз – у 6,8 % (5 хворих). Отже, аналізуючи вищезазначені результати, було з'ясовано, що достовірних відмінностей між частотою АХЗ у хворих на ХОЗЛ чоловіків та жінок не виявлено ( $p > 0,05$ ), проте ЗДА майже вдвічі рази частіше спостерігалася в жінок ( $p < 0,01$ ).

Додатково провели аналіз пацієнтів кожної групи відповідно до ІМТ (рис. 3.9). Було виявлено, що у хворих 1-ї групи 69 (48 %) пацієнтів були з нормальною масою тіла, 44 (30,5 %) пацієнти – з надлишковою масою тіла, та 31 (21,5 %) хворий – з ожирінням; у хворих 2-ї групи – 20 (60,6 %) із нормальною масою тіла, 10 (30,3 %) – із надлишковою масою тіла, та 3 (9,1 %) – з ожирінням; серед пацієнтів 3-ї групи – 7 (58,3 %) із нормальною масою тіла, 5 (41,7 %) – із надлишковою масою тіла, 0 – з ожирінням, а серед 4-ї групи – 7 (53,8 %) із нормальною масою тіла, 5 (38,5 %) – із надлишковою масою тіла, 1 (7,7 %) – з ожирінням.

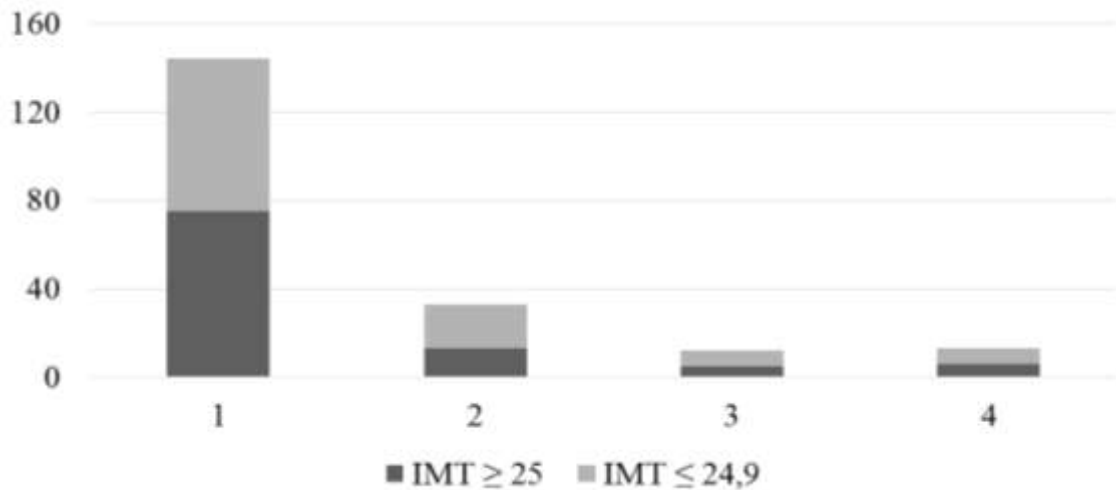


Рисунок 3.9 – Аналіз індексу маси тіла у хворих 1–4-ї груп

Результати статистичного аналізу розподілу хворих усіх груп залежно від ІМТ демонструють відсутність достовірних відмінностей ( $p = 0,304$ ;  $\chi^2 = 7,191$ ).

Базуючись на даних комп'ютерної спірографії, було проведено розподіл хворих на ХОЗЛ з АХЗ залежно від ступеня обструкції дихальних шляхів за класифікацією GOLD. У результаті GOLD II виявлено у 8 (24,2 %) пацієнтів, GOLD III – у 24 (72,7 %), та GOLD IV – в 1 (3 %) (рис. 3.10).

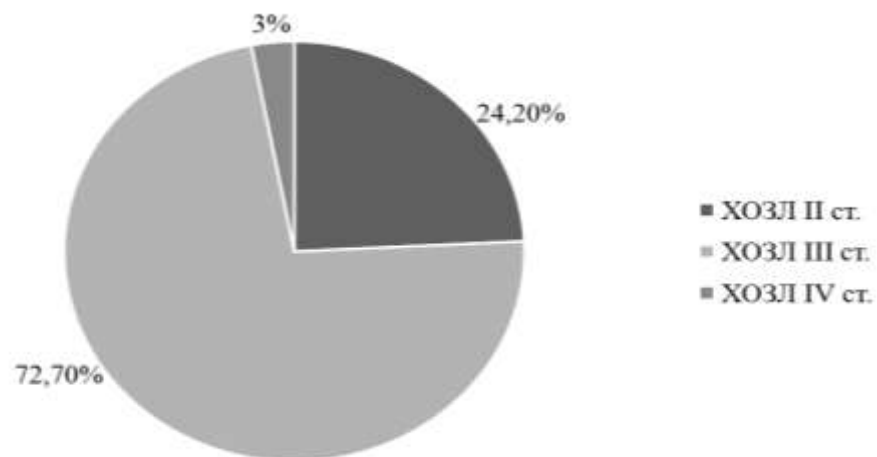


Рисунок 3.10 – Розподіл хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією хронічного захворювання відповідно до класифікації GOLD

З метою з'ясування частоти анемії залежно від ступеня обструкції було проведено аналіз розподілу хворих на ХОЗЛ без анемії, з АХЗ, еритроцитозом та ЗДА відповідно до класифікації GOLD (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Розподіл хворих на хронічне обструктивне захворювання легень відповідно до класифікації GOLD

Група хворих	Ступінь обструкції за GOLD (кількість хворих, %)								Загальна кількість хворих
	I		II		III		IV		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1-ша	37	100,0%	60	71,4%	47	58,8%	0		144
2-га	0		8	9,5%	24	30,0%	1	-	33
3-тя	0		5	5,9%	7	8,8%	0		12
4-та	0		11	13,2%	2	2,4%	0		13
Загальна кількість хворих	37	100%	84	100%	80	100%	1	-	202

Проведений аналіз засвідчив, що АХЗ спостерігається у хворих на ХОЗЛ з обструкцією за GOLD II–IV ст. і не спостерігається у хворих на ХОЗЛ з обструкцією за GOLD I ст. АХЗ зустрічається у 9,5 % хворих з обструкцією за GOLD II ст. та у 30 % – з обструкцією за GOLD III ст. Отже, частота АХЗ зростає відповідно до ступеня обструкції за GOLD.

Результати оцінювання показника  $ОФВ_1$  наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Група хворих			
1-ша, n = 144	2-га, n = 33	3-тя, n = 12	4-та, n = 13
65,92 ± 1,309	41,89 ± 1,416	50,66 ± 2,989	53,14 ± 1,655
$p_1 < 0,001$ ; $p_2 < 0,001$ ; $p_3 = 0,004$ ; $p_4 = 0,350$ ; $p_5 = 0,055$ ; $p_6 = 1,0$ ; $F = 29,62$			

Примітки:

- 1  $p_1$  – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 2;
- 2  $p_2$  – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 3;
- 3  $p_3$  – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 4;
- 4  $p_4$  – статистична значущість відмінностей між групами 2 та 3;
- 5  $p_5$  – статистична значущість відмінностей між групами 2 та 4;
- 6  $p_6$  – статистична значущість відмінностей між групами 3 та 4;
- 7  $F$  – критерій Фішера.

Отже, хворі з АХЗ мали достовірно нижчі показники ОФВ<sub>1</sub> порівняно з такими в пацієнтів без анемії та не мали достовірної відмінності порівняно з пацієнтами, із ЗДА та еритроцитозом.

Ми провели аналіз рівня ОФВ<sub>1</sub> залежно від ступеня за GOLD та вмісту гемоглобіну і рТФР (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

GOLD	Група та кількість у ній хворих, ОФВ <sub>1</sub> , % (M ± m)				p	F
	1-ша, n = 144	2-га, n = 33	3-тя, n = 12	4-та, n = 13		
I	85,41±0,44	–	–	–	–	–
II	69,75±0,44	54,67±1,26	59,41±2,84	55,29±0,92	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>4</sub> =0,121 p <sub>5</sub> =1,0 p <sub>6</sub> =0,188	82,13
III	45,68±0,26	38,37±0,44	41,91±0,76	41,34±1,44	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> =0,109 p <sub>4</sub> =0,001 p <sub>5</sub> =0,245 p <sub>6</sub> =1,0	77,12
IV	–	24,2	–	–	–	–

Примітки:

- 1 p<sub>1</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 2;
- 2 p<sub>2</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 3;
- 3 p<sub>3</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 4;
- 4 p<sub>4</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 2 та 3;
- 5 p<sub>5</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 2 та 4;
- 6 p<sub>6</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 3 та 4;
- 7 F – критерій Фішера.

Таким чином, детальний аналіз рівня ОФВ<sub>1</sub> засвідчив, що хворі на ХОЗЛ з АХЗ із GOLD II ст. мали достовірно нижчі (p < 0,001) показники ОФВ<sub>1</sub> порівняно з хворими без анемії, а з GOLD III ст. – порівняно з пацієнтами без анемії та еритроцитозом (p ≤ 0,001). Необхідно зазначити, що достовірні відмінності стосовно показниках пацієнтів з АХЗ та ЗДА були відсутні як у хворих, віднесених до II ст. обструкції за GOLD (p = 0,121), так і у хворих з III ст. обструкції за GOLD (p = 0,245).

Для оцінювання рівня диспное використовували опитувальник mMRC, результати якого подані в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 – Модифікована шкала задишки Медичної дослідницької ради у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень 1–4-ї груп

Показник	1-ша, n = 144	2-га, n = 33	3-тя, n = 12	4-та, n = 13	p	F
Результати mMRC	1,43±0,079	1,75±0,22	1,16±0,29	1,92±0,17	p <sub>1</sub> =0,192 p <sub>2</sub> =1,0 p <sub>3</sub> =0,468 p <sub>4</sub> =1,0 p <sub>5</sub> =1,0 p <sub>6</sub> =0,354	2,20

Примітки:

- 1 p<sub>1</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 2;
- 2 p<sub>2</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 3;
- 3 p<sub>3</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 4;
- 4 p<sub>4</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 2 та 3;
- 5 p<sub>5</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 2 та 4;
- 6 p<sub>6</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 3 та 4;
- 7 F – критерій Фішера.

Отже, хворі на ХОЗЛ не мали статистично значущої відмінності між показниками тяжкості задишки.

Результати дослідження диспное залежно від умісту гемоглобіну, еритроцитів та рТФР наведено на рисунку 3.11.

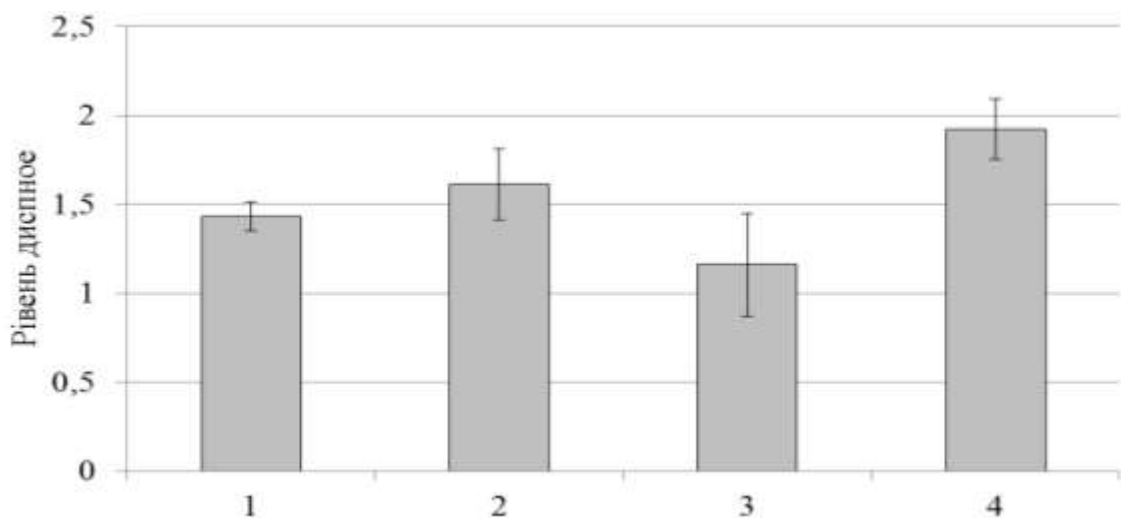


Рисунок 3.11 – Рівень диспное у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень 1–4-ї груп



Рисунок 3.11 наочно демонструє відсутність достовірних відмінностей щодо рівня диспное у хворих на ХОЗЛ без анемії, з АХЗ, еритроцитозом та ЗДА.

Результати проведеного оцінювання вираженості симптомів ХОЗЛ за допомогою опитувальника САТ наведені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Вираженість симптомів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень 1–4-ї груп

Показник	1-ша, n = 144	2-га, n = 33	3-тя, n = 12	4-га, n = 13	p	F
Кількість балів за САТ	9,54±0,43	14,4±1,70	8,9±0,9	18,61±2,20	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =1,0 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>4</sub> =0,019 p <sub>5</sub> =0,14 p <sub>6</sub> <0,001	16,67

Примітки:

- 1 p<sub>1</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 2;
- 2 p<sub>2</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 3;
- 3 p<sub>3</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 4;
- 4 p<sub>4</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 2 та 3;
- 5 p<sub>5</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 2 та 4;
- 6 p<sub>6</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 3 та 4;
- 7 F – критерій Фішера.

Установлено, що хворі на ХОЗЛ з АХЗ та ЗДА мали вищі показники згідно з опитувальником САТ та відповідно високу вираженість симптомів порівняно з хворими без анемії та з еритроцитозом.

Результати дослідження вираженості симптомів ХОЗЛ залежно від вмісту гемоглобіну, еритроцитів та рТФР подано на рисунку 3.12.

Ми провели дослідження кореляційних зв'язків між ступенем обструкції за GOLD, результатами оцінювання тяжкості задишки за mMRC та вираженості симптомів ХОЗЛ за САТ у хворих на ХОЗЛ з АХЗ. У результаті було з'ясовано, що існує зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між ступенем обструкції за GOLD і показниками mMRC ( $r = -0,591$ ;  $p = 0,001$ ) та САТ ( $r = -0,608$ ;  $p = 0,001$ ). Отже, зі зростанням ступеня обструкції за GOLD

достовірно посилюється диспное та збільшується кількість балів за САТ у хворих на ХОЗЛ з АХЗ.

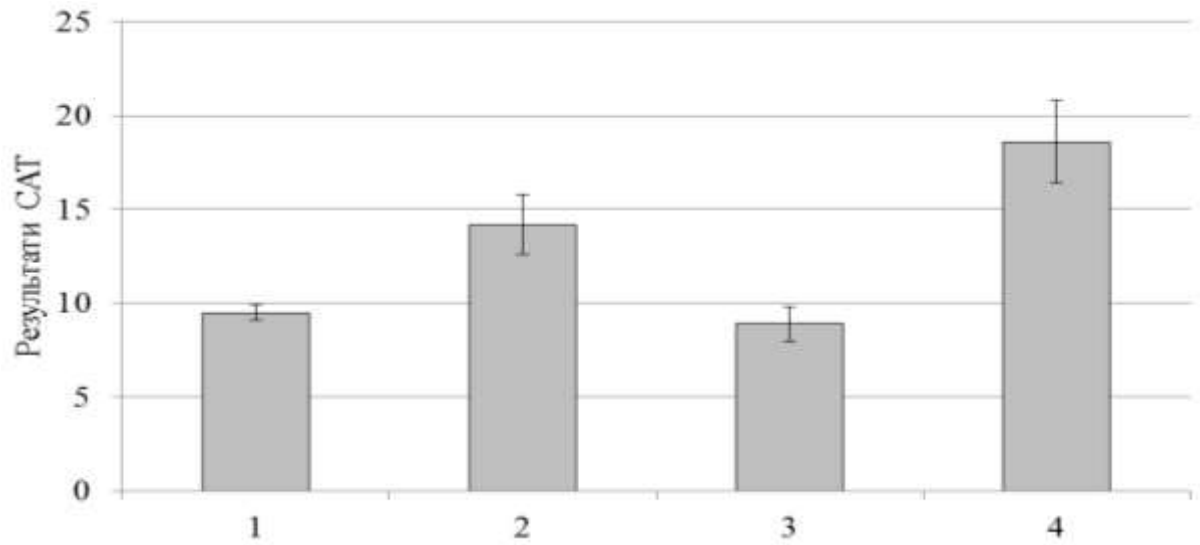


Рисунок 3.12 – Виразність симптомів ХОЗЛ хворих на хронічне обструктивне захворювання легень 1–4-ї груп

З метою дослідження зв'язку між тяжкістю перебігу ХОЗЛ та частотою АХЗ було визначено частоту АХЗ у хворих на ХОЗЛ залежно від тяжкості основного захворювання (рис. 3.13).

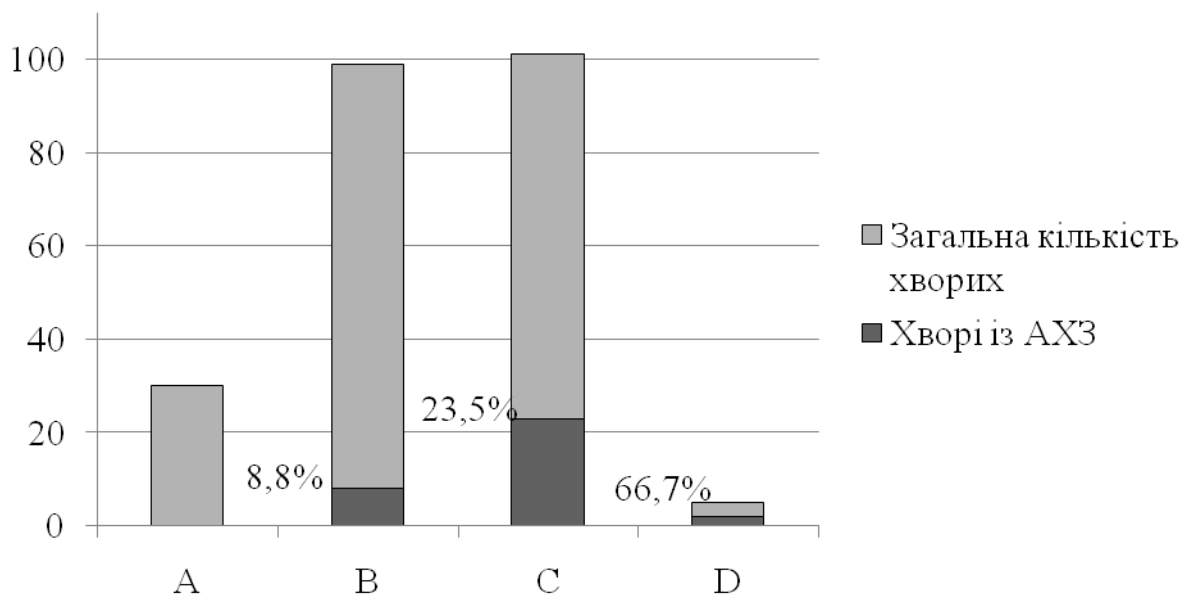


Рисунок 3.13 – Частота анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від тяжкості основного захворювання

Таким чином, встановлено, що частота АХЗ збільшується відповідно до тяжкості основного захворювання: у хворих групи А анемія не була виявлена, групи В – у 8 (8,79 %) з 91 пацієнта та групи С – у 23 (29,48 %) із 78 хворих.

Ми проаналізували частоту загострень ХОЗЛ у досліджуваних групах хворих упродовж останнього року. Результати наведено в таблиці. 3.6.

Таблиця 3.6 – Частота загострень упродовж останнього року у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Група хворих	Кількість загострень упродовж останнього року, %				Загальна кількість хворих
	< 2		≥ 2		
	п	%	п	%	
1-ша	96	66,6	48	33,4	144
2-га	8	24,2	25	75,8	33
3-тя	5	41,6	7	58,4	12
4-та	11	84,6	2	15,4	13
$p_1 < 0,05; p_2 > 0,05; p_3 > 0,05; p_4 > 0,05; p_5 < 0,05; p_6 > 0,05; \chi^2 = 25,506$					

Примітки:

- 1  $p_1$  – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 2;
- 2  $p_2$  – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 3;
- 3  $p_3$  – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 4;
- 4  $p_4$  – статистична значущість відмінностей між групами 2 та 3;
- 5  $p_5$  – статистична значущість відмінностей між групами 2 та 4;
- 6  $p_6$  – статистична значущість відмінностей між групами 3 та 4;
- 7  $\chi^2$  – критерій Пірсона з поправкою на правдоподібність.

Доведено, що упродовж останнього року у хворих на ХОЗЛ без анемії загострення спостерігалися ( $1,1 \pm 0,08$ ) рази, з АХЗ – ( $2,5 \pm 0,16$ ), з еритроцитозом – ( $1,5 \pm 0,26$ ) та ЗДА – ( $1,3 \pm 0,21$ ) рази. Отже, пацієнти з АХЗ достовірно частіше мали загострення упродовж останнього року порівняно з хворими без анемії ( $p < 0,001$ ); з еритроцитозом ( $p = 0,002$ ) та ЗДА ( $p < 0,001$ ), у той час як пацієнти із ЗДА та еритроцитозом, без анемії та із ЗДА, без анемії та еритроцитозом не мали ймовірних відмінностей щодо частоти загострень ( $p = 0,567$ ;  $p = 0,398$ ;  $p = 0,136$  відповідно).

Отже, було встановлено, що анемія асоційована з нижчим показником ОФВ<sub>1</sub>, причому достовірна відмінність між хворими з АХЗ та ЗДА була

відсутня. Результати аналізу таких показників, як виражність симптомів ХОЗЛ та частота загострень, демонструють, що хворі на ХОЗЛ з АХЗ мали ймовірно значущі відмінності порівняно з пацієнтами без анемії, з еритроцитозом та ЗДА, що свідчило про більш значущий негативний вплив саме АХЗ. Ретроспективний аналіз частоти загострень засвідчив, що частота АХЗ збільшується в міру зростання ступеня обструкції й тяжкості перебігу ХОЗЛ та є ймовірно вищою у хворих на ХОЗЛ з АХЗ порівняно з пацієнтами без анемії, з еритроцитозом та ЗДА.

### **3.2 Аналіз основних симптомів хронічного обструктивного захворювання легень та анемії в досліджуваних групах**

З метою комплексного аналізу перебігу ХОЗЛ та частоти його симптомів було проведене опитування хворих щодо наявності/відсутності таких симптомів: кашлю, задишки, харкотиння, хрипів та відчуття стиснення в грудях. Результати оцінювання клінічних проявів ХОЗЛ наведено в таблиці 3.7.

Детальний аналіз одержаних результатів засвідчив, що у хворих 2-ї групи були наявними кашель, задишка та дифузні хрипи, що виявлялися ймовірно частіше ( $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами інших груп, проте пацієнти 1-ї, 3-ї та 4-ї груп не мали ймовірних відмінностей щодо частоти цих симптомів ( $p > 0,05$ ). Аналіз частоти виділення харкотиння засвідчив, що пацієнти 1-ї та 2-ї груп достовірних відмінностей не мали ( $p > 0,05$ ), але у хворих 2-ї групи харкотиння спостірагілося ймовірно частіше порівняно з пацієнтами 3-ї і 4-ї груп ( $p < 0,05$ ), однак пацієнти 1-ї, 3-ї та 4-ї груп не мали достовірних відмінностей щодо частоти виявлення харкотиння ( $p > 0,05$ ). Дослідження відчуття стиснення в грудях показало, що між пацієнтами 2-ї та 4-ї груп, а також 1-ї, 3-ї і 4-ї груп були відсутні достовірні відмінності щодо частоти ( $p > 0,05$ ), проте хворі 2-ї групи мали достовірні відмінності порівняно з пацієнтами 1-ї та 3-ї груп ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.7 – Оцінювання основних клінічних проявів хронічного обструктивного захворювання легень у хворих 1–4-ї груп

Група		Симптом									
		кашель		задишка		харкотиння		хрипи		стиснення в грудях	
		–	+	–	+	–	+	–	+	–	+
1-ша, n = 144	n; %	86; 59,7	58; 40,3	87; 60,4	57; 39,6	71; 49,3	73; 50,7	86; 59,7	58; 40,3	93; 64,6	51; 35,4
2-га, n = 33	n; %	7; 21,2	26; 78,8	5; 15,2	28; 84,8	8; 24,2	25; 84,6	7; 21,2	26; 78,8	8; 24,2	25; 75,8
3-тя, n = 13	n; %	9; 69,2	4; 30,8	7; 53,8	6; 46,2	11; 84,6	2; 15,4	11; 84,6	2; 15,4	10; 76,9	3; 23,1
4-та, n = 12	n; %	8; 66,7	4; 33,3	8; 66,7	4; 33,3	9; 75,0	3; 25,0	10; 83,3	2; 16,7	7; 58,3	5; 41,7
$\chi^2$		18,84		24,69		19,14		26,44		20,18	
p		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001	

Примітки:

1 «-» – відсутність симптому;

2 «+» – наявність симптому;

3  $\chi^2$  – критерій Пірсона з поправкою на правдоподібність;

4 p – достовірність відмінностей аналізованих показників.

Грунтуючись на одержаних результатах, можна стверджувати, що наявність АХЗ у хворих на ХОЗЛ погіршує перебіг основного захворювання, а саме – збільшує частоту основних симптомів, зокрема, в пацієнтів, хворих на ХОЗЛ з АХЗ, імовірно частіше відзначалися кашель, задишка та хрипи порівняно з пацієнтами без анемії, з еритроцитозом та ЗДА, що є співзвучним з одержаними результатами опитувальника САТ, які наведено в розділі 3.

Зважаючи на те, що анемія у хворих 2-ї та 3-ї груп була середнього ступеня тяжкості, актуальним було проведення аналізу вираженості клінічної картини цієї анемії шляхом опитування хворих щодо наявності/відсутності основних її симптомів, таких як слабкість, головний біль, запаморочення, зниження апетиту, блідість та тахікардія, а також – оцінювання наявності

зв'язку між вираженістю цих симптомів з умістом гемоглобіну та рТФР. Цей аналіз подано в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8 – Оцінювання основних клінічних проявів анемії у хворих 1–4-ї груп

Група		Симптом											
		слабкість		головний біль		запаморочення		зниження апетиту		блідість		тахікардія	
		–	+	–	+	–	+	–	+	–	+	–	+
1-ша, n = 144	n; %	77; 53,5	67; 46,5	133; 92,4	11; 7,6	91; 63,2	53; 36,8	115; 79,9	29; 20,1	139; 96,5	5; 3,5	135; 93,8	9; 6,2
2-га, n = 33	n; %	5; 15,2	28; 84,8	10; 30,3	23; 69,7	11; 33,3	22; 66,7	8; 24,2	25; 75,8	8; 24,2	25; 75,8	9; 27,3	24; 72,7
3-тя, n = 13	n; %	9; 69,2	4; 30,8	13; 100	0; 0	10; 76,9	3; 23,1	9; 69,2	4; 30,8	9; 69,2	4; 30,8	12; 92,3	1; 7,7
4-та, n = 12	n; %	6; 50	6; 50	9; 75	3; 25	9; 75	3; 25	6; 50	6; 50	8; 66,7	4; 33,3	3; 25	9; 75
$\chi^2$		20,02		69,06		13,02		38,37		84,2		82,61	
p		< 0,001		< 0,001		0,005		< 0,001		< 0,001		< 0,001	

Примітки:

- 1 «–» – відсутність симптому;
- 2 «+» – наявність симптому;
- 3  $\chi^2$  – критерій Пірсона з поправкою на правдоподібність;
- 4 p – достовірність відмінностей аналізованих показників.

Дослідження частоти основних клінічних симптомів анемії у хворих на ХОЗЛ показало, що хворі 2-ї та 4-ї груп не мали ймовірних відмінностей щодо частоти слабкості, запаморочення, зниження апетиту ( $p > 0,05$ ), проте пацієнти 2-ї групи мали достовірно вищу частоту цих симптомів порівняно з хворими 1-ї та 3-ї груп ( $p < 0,05$ ). Виявлено, що головний біль імовірно частіше спостірагівся в пацієнтів 2-ї групи ( $p < 0,05$ ) порівняно з хворими 1-ї, 3-ї та 4-ї груп, які також між собою ймовірних відмінностей не мали ( $p > 0,05$ ). Аналізуючи такий клінічний симптом, як блідість, було виявлено, що достовірні відмінності були відсутніми у хворих 1-ї та 3-ї, 2-ї та 4-ї, 3-ї та 4-ї

груп ( $p > 0,05$ ). Дослідження частоти тахікардії продемонструвало нам відсутність статистично значущих відмінностей у пацієнтів 1-ї та 3-ї, 2-ї і 4-ї груп ( $p > 0,05$ ).

Аналізуючи показники, наведені в таблиці 3.8, можна стверджувати, що в пацієнтів із ХОЗЛ та анемією (АХЗ або ЗДА) на відміну від пацієнтів без анемії та з еритроцитозом імовірно частіше спостерігали такі симптоми, як слабкість, зниження апетиту, блідість і тахікардію, а наявність головного болю достовірно частіше відзначали пацієнти з АХЗ, порівняно з хворими без анемії, з еритроцитозом та ЗДА.

Згідно з аналіз частоти АХЗ залежно від ступеня обструкції за GOLD, частота АХЗ збільшується відповідно до підвищення ступеня обструкції, а також тяжкості перебігу ХОЗЛ, що є співзвучним із результатами дослідження А. Fidan та ін. [121], які спостерігали збільшення частоти анемії в міру наростання ступеня обструкції (анемія була відсутня у хворих із I ступенем і виявлялася в більшості пацієнтів із IV ступенем обструкції). Дослідження функції зовнішнього дихання залежно від ступеня обструкції показало, що хворі на ХОЗЛ з анемією (АХЗ або ЗДА) мають достовірно нижчий показник  $ОФВ_1$  порівняно з хворими без анемії та з еритроцитозом.

Таким чином, анемія асоційована з нижчою вираженістю симптомів у хворих на ХОЗЛ, причому встановлено, що зі збільшенням ступеня обструкції за GOLD у хворих на ХОЗЛ з АХЗ достовірно посилюється диспное та збільшується кількість балів за САТ. Хворі на ХОЗЛ з АХЗ мають вищу частоту загострень порівняно з хворими без анемії, з еритроцитозом та ЗДА.

Згідно з аналізом клінічних проявів ХОЗЛ та анемії, у пацієнтів з АХЗ перебіг ХОЗЛ є тяжчим порівняно з пацієнтами без анемії та з еритроцитозом, що підтверджувалося вищою частотою основних клінічних проявів ХОЗЛ. Аналіз основних клінічних симптомів анемії продемонстрував, що їх частота була достовірно вищою у хворих на ХОЗЛ з АХЗ або ЗДА порівняно з пацієнтами без анемії та з еритроцитозом.

Усе вищезазначене диктує необхідність пошуку ефективних схем лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ із метою підвищення вмісту гемоглобіну і покращання клінічного перебігу ХОЗЛ та АХЗ, зокрема, зменшення ступеня обструкції, зменшення вираженості симптомів ХОЗЛ згідно з результатами опитувальника САТ, зниження рівня диспное згідно з результатами опитувальника mMRC.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [1, 6, 20].



**РОЗДІЛ 4. ОЦІНЮВАННЯ ПОКАЗНИКІВ ОБМІНУ ЗАЛІЗА, ВМІСТУ  
ГЕПСИДИНУ, РОЗЧИННИХ ТРАНСФЕРИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ  
ТА С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ  
ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

**4.1 Показники обміну заліза у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень**

Анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень потребують проведення диференціальної діагностики з метою верифікації їх причини і призначення адекватного лікування. Традиційно первинне виявлення анемії базується на визначенні рівня гемоглобіну та еритроцитів, але сучасні підходи до діагностики анемії потребують верифікації її типу, що є неможливим за відсутності аналізу еритроцитарних індексів і детального вивчення показників обміну заліза. У зв'язку з цим було проведене визначення рівня гемоглобіну та вмісту еритроцитів у 1–4-й досліджуваних групах (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Рівень гемоглобіну та вміст еритроцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень 1–4-ї груп

Показник		1-ша, n = 144	2-га, n = 33	3-тя, n = 12	4-та, n = 13	Контрольна, n = 62
Гемо- глобін, г/л	ч	148,5± 0,49*	105,3± 0,68*	179,4± 2,51*	106,0± 1,03*	143,8±7,50*
	ж	130,0± 0,62	103,6± 0,79*	156,0± 1,51*	105,1± 0,67*	130,8±0,76*
Еритро- цити, × 10 <sup>12</sup> /л	ч	4,4±0,02*	3,5±0,03*	5,5±0,10*	3,33±0,12*	4,2±0,03*
	ж	4,2±0,03	3,2±0,02*	5,1±0,07*	3,2±0,05*	4,3±0,03*

\*Статистична значущість відмінностей між показниками порівняльної та досліджуваної груп ( $p \leq 0,001$ )

У результаті було з'ясовано, що в пацієнтів чоловічої статі 1–4-ї груп і жіночої статі 2–4-ї груп вміст гемоглобіну й еритроцитів мав достовірні відмінності порівняно з особами групи контролю, а в жінок 1-ї групи вміст гемоглобіну й еритроцитів не мав імовірних відмінностей порівняно з групою контролю. Хворі 2-ї та 4-ї груп мали достовірно нижчий рівень гемоглобіну й еритроцитів порівняно з показниками хворих 1-ї та 3-ї груп ( $p < 0,05$ ), а пацієнти 3-ї групи мали вміст гемоглобіну та еритроцитів достовірно вищий порівняно з 1-ю та 4-ю групами ( $p < 0,05$ ).

Ми провели дослідження MCV, MCH, MCHC та КП у хворих на ХОЗЛ 1–4-ї груп. Результати дослідження наведені в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 – Показники еритроцитарних індексів та кольоровий показник у досліджуваних групах

Досліджуваний КОМПОНЕНТ		Результат				Контрольна, n = 62
		1-ша, n = 144	2-га, n = 33	3-тя, n = 12	4-та, n = 13	
MCV, фл	ч	89,7±0,12	93,1±0,38*	95,4±0,38*	75,7±0,44*	91,0±2,0*
	ж	86,9±0,3	95,6±0,88*	94,0±0,02*	75,9±0,53*	86,6±0,32*
MCH, пг		28,1±0,05	29,9±0,14*	29,2±0,46*	25,3±0,16*	28,1±0,97*
MCHC, г/л		355,8±1,21	345,8±3,1*	354,5±10,32	306,8±1,14*	359,4±2,14*
КП		0,95±0,130	0,94±0,001*	0,95±0,005	0,76±0,02*	0,96±0,001*

\* Статистична значущість відмінностей між показниками порівняльної та досліджуваної груп ( $p < 0,05$ )

Було виявлено, що 2-га, 3-тя, 4-та групи мали статистично значущі відмінності щодо показників MCV та MCH порівняно з порівняльною групою, у той час як хворі 1-ї групи вищезазначених відмінностей не мали. Показники MCHC та КП мали достовірні відмінності в пацієнтів 2-ї та 4-ї груп порівняно з групою контролю, а в пацієнтів 1-ї та 3-ї груп зазначених

відмінностей не було. Як показують результати нашого дослідження, статистично значущі відмінності були між показником MCV у хворих на ХОЗЛ без анемії, з АХЗ, еритроцитозом та ЗДА (критерій Фішера 332 для чоловіків та 137 – для жінок), відмінність не була статистично значущою лише між жінками з АХЗ та еритроцитозом ( $p = 1,0$ ). Показник MCV виявився нижчим та виходив за нижню межу референтних значень у групі хворих із ЗДА, що свідчить про її мікроцитарний характер. Хворі на ХОЗЛ з АХЗ мали MCV у межах референтних значень. Показники MCH, MCHC та КП були в межах референтних значень у хворих на ХОЗЛ без анемії, з АХЗ та еритроцитозом та знижені – у хворих на ХОЗЛ із ЗДА, що засвідчувало на гіпохромний характер анемії. Рівні MCH, MCHC і КП мали достовірні відмінності у хворих усіх груп ( $p < 0,05$ , критерій Фішера 117, 35 та 786 відповідно), окрім умісту MCHC у пацієнтів 1-ї та 3-ї груп ( $p = 1,0$ ), MCH та MCHC – у хворих 2-ї та 3-ї груп ( $p = 0,082$ ,  $p = 1,0$ ), а також КП – у хворих 1-ї та 3-ї груп ( $p = 1,0$ ). Це є співзвучними з результатами досліджень інших авторів, що виявили нормоцитарний та нормохромний характер АХЗ [134, 151, 189, 231].

Ми дослідили основні показники обміну заліза, а саме СЗ, ЗЗЗЗ, НЗЗЗ, трансферину та феритину у хворих на ХОЗЛ (табл. 4.3).

Аналізуючи одержані результати хворих досліджуваних груп порівняно з показниками осіб порівняльної групи, було виявлено достовірні відмінності щодо вмісту СЗ 1–4-ї груп; ЗЗЗЗ у чоловіків – 2-ї та 4-ї груп, у жінок – 2-ї, 3-ї та 4-ї груп; НЗЗЗ у чоловіків – 2-ї, 3-ї та 4-ї груп, у жінок – 2-ї та 4-ї груп; трансферину – 2-ї, 3-ї та 4-ї груп; феритину в чоловіків – 2-ї, 3-ї та 4-ї груп, у жінок – 2-ї та 4-ї груп. Було встановлено, що хворі на ХОЗЛ із ЗДА мали достовірно нижчий вміст СЗ та феритину, а вміст ЗЗЗЗ, НЗЗЗ і трансферину в цій групі хворих виявився вищим порівняно з таким у хворих на ХОЗЛ без анемії, з АХЗ та еритроцитозом. У групі хворих на ХОЗЛ з АХЗ було виявлено достовірно нижчий вміст СЗ порівняно з хворими без анемії та еритроцитозом, та достовірно вищий порівняно з хворими із ЗДА, але в той

самий час він зперебував у межах референтних значень. Нижчий вміст ЗЗЗЗ, НЗЗЗ і трансферину одночасно з вищим умістом феритину було виявлено у хворих на ХОЗЛ з АХЗ порівняно з пацієнтами інших груп.

Таблиця 4.3 – Основні показники обміну заліза у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Показник	Групах хворих				Контроль на група, n=62	
	1-ша, n = 144	2-га, n = 33	3-тя, n = 12	4-та, n = 13		
СЗ, МКМОЛЬ/Л	19,77±0,21*	11,05±0,10*	26,74±1,02*	5,2±0,11*	21,64±0,39*	
ЗЗЗЗ, МКМОЛЬ/Л	ч	50,06±0,36	20,6±0,19*	47,37±0,58	102,78±1,6*	51,04±0,63*
	ж	54,39±0,79	22,29±0,54*	70,34±1,12*	111,8±0,52*	53,71±1,03*
НЗЗЗ, МКМОЛЬ/Л	ч	30,1±0,26	15,2±0,28*	37,6±2,1*	95,5±1,72*	30,97±0,55*
	ж	39,48±0,27	17,8±0,35*	39,66±2,37	106,5±0,44*	38,07±0,67*
Трансферин, Г/Л	2,51±0,018	1,10±0,02*	2,91±0,4*	3,06±0,05*	2,57±0,34*	
Феритин, МКГ/Л	ч	259,0±0,81	475,8±2,23*	215,8±8,39*	25,41±1,06*	262,02±3,38*
	ж	106,02±1,21	203,5±3,5*	93,38±6,56	12,4±0,5*	104,99±1,51*

\*Статистична значущість відмінностей між показниками порівняльної та досліджуваної груп ( $p < 0,05$ )

Проведений аналіз вмісту ЕПО в пацієнтів з АХЗ та ЗДА засвідчив, що хворі з АХЗ мали достовірно нижчий його вміст ( $(6,97 \pm 0,49)$  МОд/мл;  $p < 0,001$ ) порівняно з пацієнтами із ЗДА ( $(35,04 \pm 0,92)$  МОд/мл) та порівняльною групою ( $(13,65 \pm 1,47)$  МОд/мл).

Аналізуючи вміст СЗ у пацієнтів обстежених груп, було відзначено, що у хворих на ХОЗЛ з АХЗ і ЗДА він був майже вдвічі нижчим порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ без анемії та в порівняльній групі ( $p < 0,05$ ) і в 2,3 раза нижчим порівняно з показниками пацієнтів з еритроцитозом ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.1).

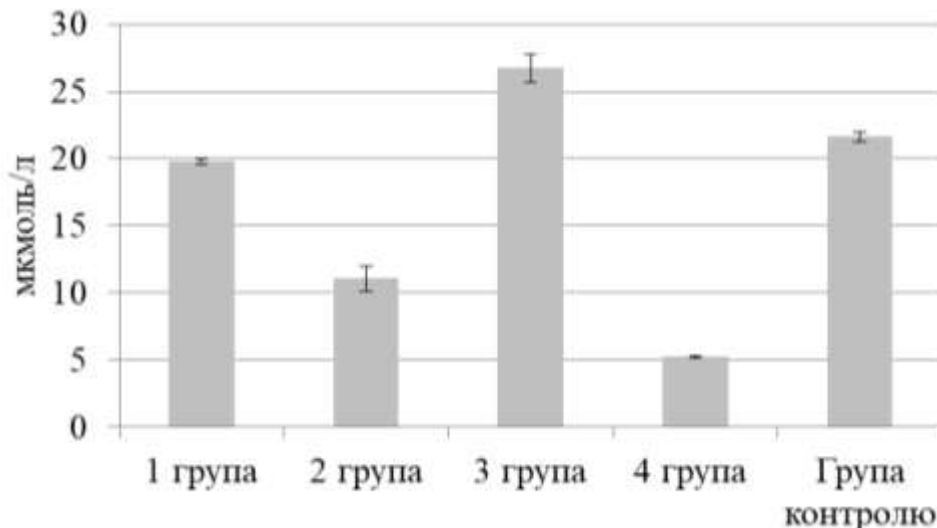


Рисунок 4.1 – Вміст сироваткового заліза у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень 1–4-ї груп

Отже, вищезазначені результати свідчать, що найбільший дефіцит СЗ був у хворих на ХОЗЛ з ЗДА, а хворі 2-ї групи мали також достовірно нижчий вміст СЗ порівняно з 1-ю, 3-ю та порівняльною групами.

Розглянувши результати визначення ЗЗЗЗ обстежених груп, було з'ясовано, що у хворих 2-ї групи чоловічої статі рівень ЗЗЗЗ був нижчим більше ніж удвічі рази порівняно з хворими 1-ї, 3-ї, 4-ї груп та порівняльною ( $p < 0,05$ ), достовірних відмінностей не було виявлено лише між пацієнтами 1-ї та 3-ї груп ( $p = 0,215$ ) (рис. 4.2).

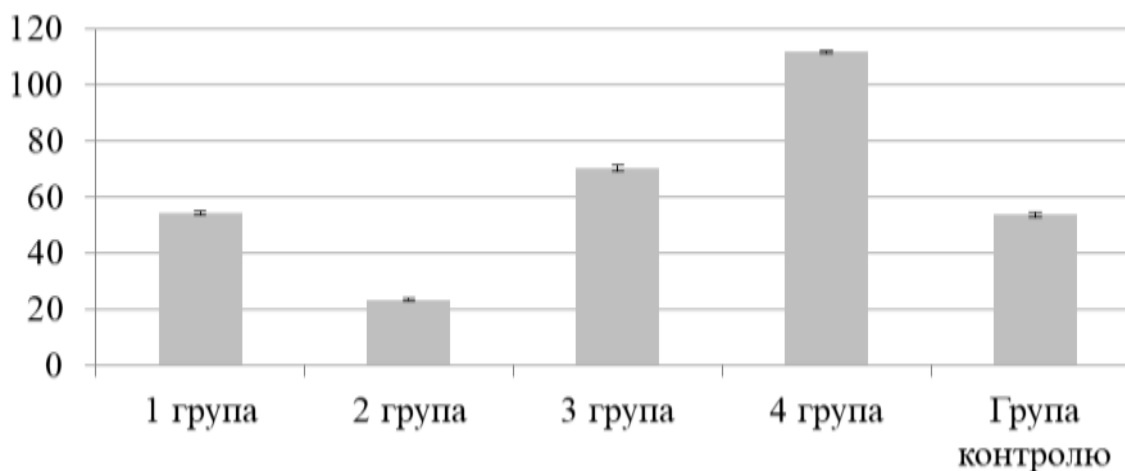


Рисунок 4.2 – Рівень загальної залізо зв'язувальної здатності сироватки крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень чоловічої статі

Проаналізувавши результати ЗЗЗЗ пацієнтів жіночої статі в чотирьох групах хворих та порівняльній, було виявлено, що хворі 1-ї та порівняльної груп мали вдвічі ( $p < 0,001$ ) вищий рівень ЗЗЗЗ порівняно з пацієнтами 2-ї групи. Хворі 3-ї групи мали рівень ЗЗЗЗ утричі ( $p < 0,001$ ) вищий, а 4-ї – в 5 разів порівняно з хворими 2-ї групи (рис. 4.3).

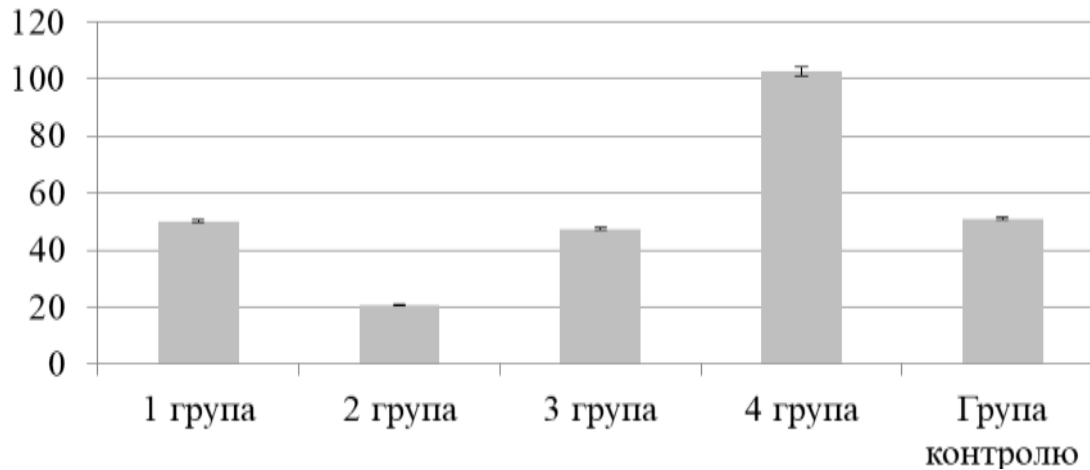


Рисунок 4.3 – Рівень загальної залізоzv'язувальної здатності сироватки крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень жіночої статі

Отже, рівень ЗЗЗЗ у хворих 2-ї групи є нижчим більше ніж удвічі, незалежно від статі порівняно з 1-ю, 3-ю, 4-ю та порівняльною групами. У той же час, рівень ЗЗЗЗ у хворих жінок 1-ї групи лише у 1,09 разів був вищий від контрольної рупи, а відповідний рівень у 3-ї групи перевищував контрольний рівень у 1,3 рази. Крім того, справедливо зазначити, що у хворих чоловіків та жінок 4-ї групи рівень ЗЗЗЗ був найвищим порівняно з іншими групами.

Аналізуючи показник НЗЗЗ у досліджуваних групах, було виявлено, що хворі чоловічої статі з ЗДА мали найвищий рівень НЗЗЗ порівняно з хворими інших груп, а хворі 2-ї групи мали найнижчий рівень НЗЗЗ порівняно з хворими без анемії, з еритроцитозом, хворими із ЗДА та порівняльною групою (рис. 4.4).

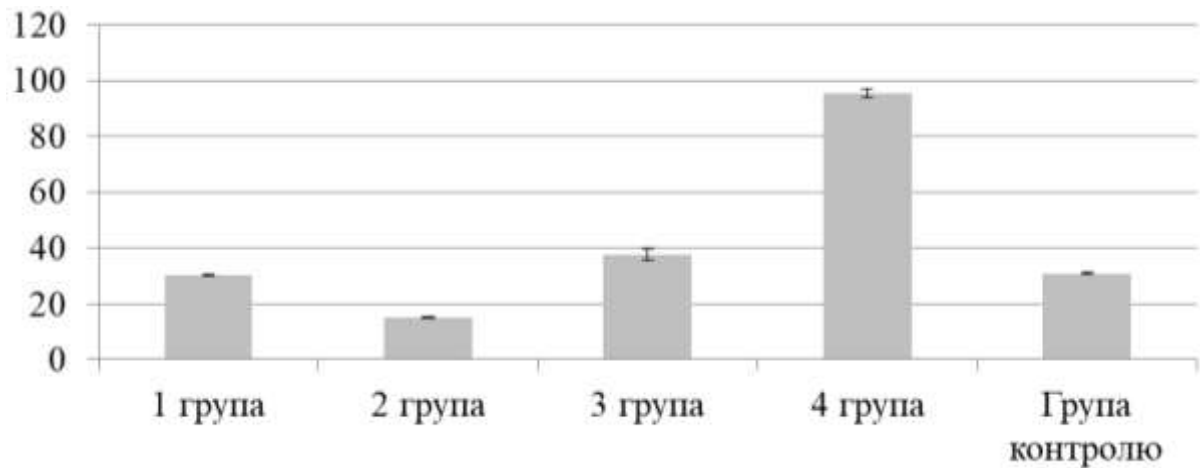


Рисунок 4.4 – Рівень ненасиченої залізоzv'язувальної здатності сироватки крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень чоловічої статі

Ми проаналізували результати рівня НЗЗЗ в обстежених групах хворих жіночої статі, внаслідок цього було виявлено, що показники є аналогічними з результатами чоловічої статі. У хворих жінок 2-ї групи рівень НЗЗЗ був нижчим порівняно з хворими без анемії, з еритроцитозом, хворими із ЗДА та порівняльною групою ( $p < 0,05$ ). Найвищий рівень НЗЗЗ було виявлено в жінок 4-ї групи порівняно з хворими інших груп. Достовірні відмінності були відсутні між показникам 1-ї та 3-ї груп ( $p = 1,0$ ) (рис. 4.5).

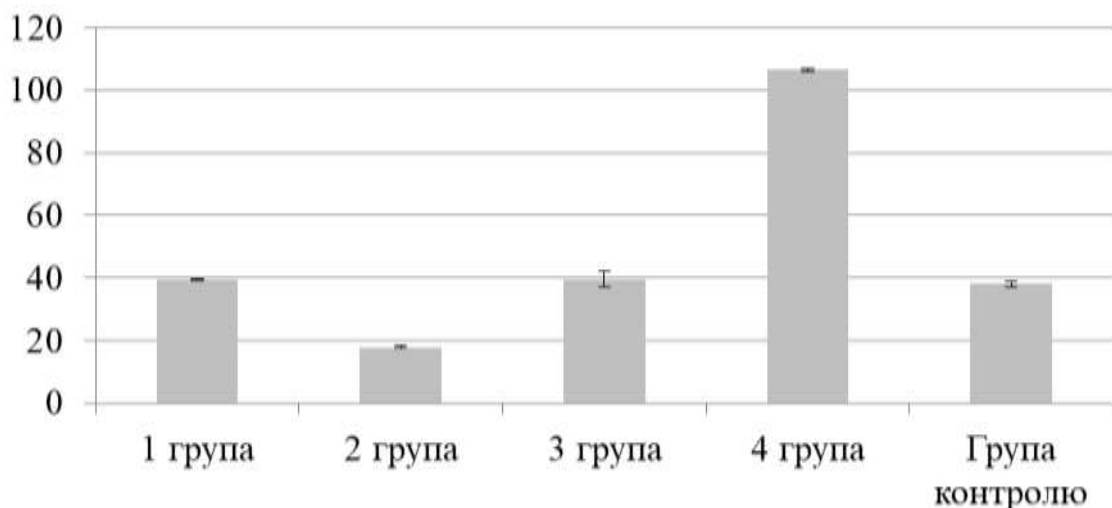


Рисунок 4.5 – Рівень ненасиченої залізоzv'язувальної здатності сироватки крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень жіночої статі

Таким чином, виявлений рівень НЗЗЗ у пацієнтів 2-ї групи є нижчим більше ніж удвічі порівняно з хворими інших груп і не залежить від статі пацієнтів.

Аналізуючи результати визначення вмісту трансферину у хворих на ХОЗЛ, було з'ясовано, що 2-га група хворих має найнижчий вміст трансферину. Пацієнти з ХОЗЛ без анемії, з еритроцитозом, із ЗДА та порівняльної групи мали вміст трансферину, що перевищував такий у пацієнтів з АХЗ більше ніж удвічі ( $p < 0,001$ ). Детально це продемонстровано на рисунку 4.6.

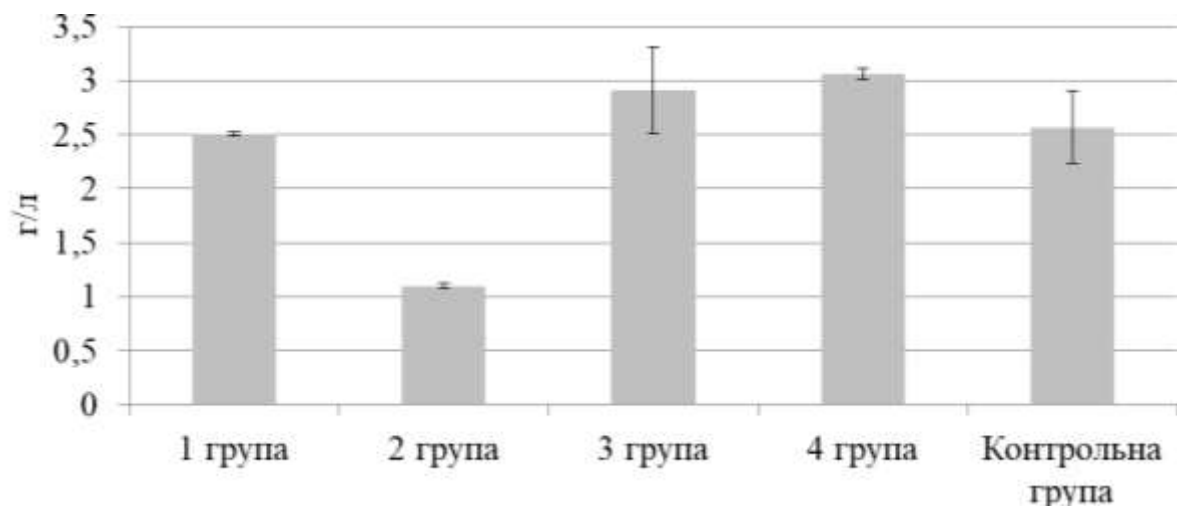


Рисунок 4.6 – Вміст трансферину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Зважаючи на те, що визначення вмісту феритину є одним із ключових моментів під час проведення диференціальної діагностики анемії, було визначено вміст феритину в усіх досліджуваних групах. У результаті було з'ясовано, що в чоловіків з АХЗ вміст феритину був удвічі вищим порівняно з пацієнтами без анемії, еритроцитозом та порівняльної групи. Необхідно зазначити, що вміст феритину в пацієнтів із ЗДА був у 8 та більше разів нижчим порівняно з пацієнтами без анемії та з еритроцитозом та в 19 разів нижчим порівняно з хворими на ХОЗЛ з АХЗ (рис. 4.7). Показники вмісту феритину в пацієнтів жіночої статі є аналогічними з результатами хворих на ХОЗЛ чоловіків (рис. 4.8).



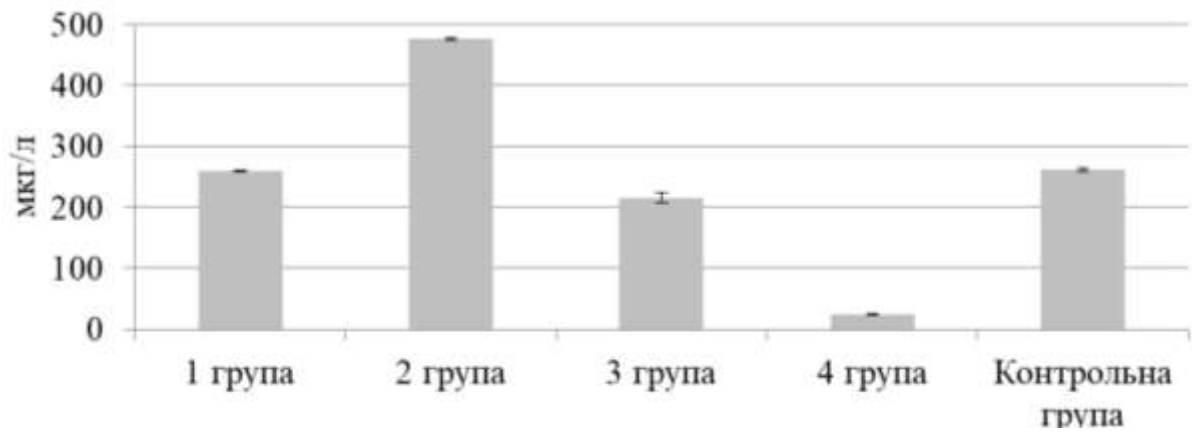


Рисунок 4.7 – Вміст феритину в чоловіків, хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

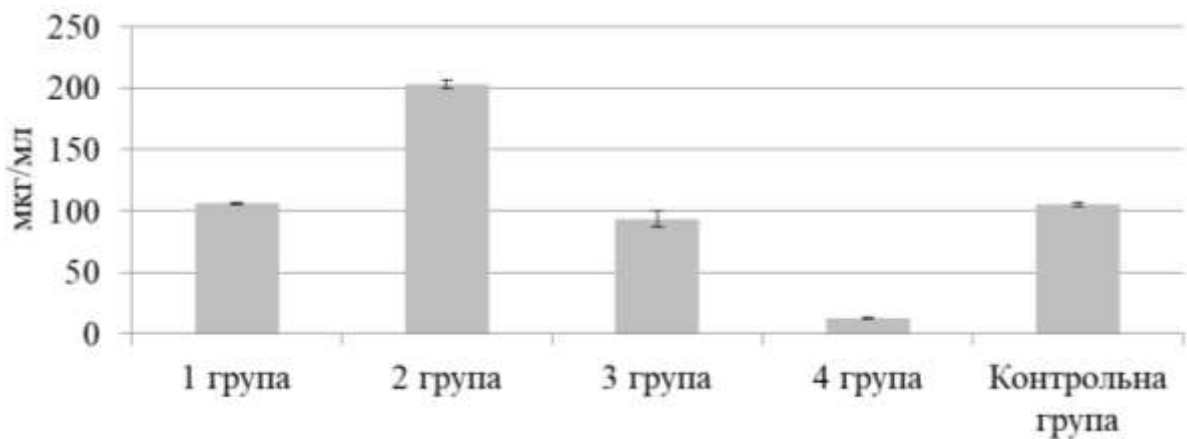


Рисунок 4.8 – Вміст феритину в жінок, хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Отже, виявлений підвищений вміст феритину у хворих 2-ї групи свідчить про високий вміст заліза в депо, що виключає залізодефіцит як причину розвитку цієї анемії. Одержані дані свідчать про дефіцит вільного (циркулюючого) або активного заліза, що очевидно є пов'язаним із блокуванням виходу заліза з депо, про що свідчить високий рівень феритину. Іншою причиною високого вмісту феритину може бути його здатність реагувати на запальний процес як білок гострої фази. Виявлений знижений вміст трансферину у хворих 2-ї групи може бути зумовлений тим, що трансферин вважається «негативним білком» гострої фази, а підвищений

вміст феритину може бути пояснений тим, що феритин є «білком гострої фази» [36, 105].

Згідно з одержаними результатами дослідження показників MCV, MCH, MCHC та КП анемія у хворих 2-ї групи є нормохромною та нормоцитарною. Було виявлено, що ця анемія у хворих на ХОЗЛ супроводжується зниженим умістом трансферину, ЗЗЗЗ, НЗЗЗ та підвищеним умістом феритину на фоні вмісту СЗ у межах референтних значень.

Ми здійснювали кореляційний аналіз лабораторних (гемоглобін, сироваткове залізо, феритин, трансферин), інструментальних (ОФВ<sub>1</sub>) та показників опитувальників mMRC й САТ і з'ясували, що у хворих без анемії існують достовірні кореляційні зв'язки, зокрема, між умістом гемоглобіну й сироваткового заліза дуже низької сили ( $r = -0,239$ ;  $p = 0,004$ ), гемоглобіну та феритину – високої сили ( $r = 0,882$ ;  $p < 0,001$ ), гемоглобіну й НЗЗЗ – високої сили ( $r = -0,748$ ;  $p < 0,001$ ), ОФВ<sub>1</sub> та феритину – дуже низької сили ( $r = -0,263$ ;  $p = 0,001$ ). У групі хворих з АХЗ встановлено позитивний кореляційний зв'язок між умістом гемоглобіну та трансферину – середньої сили ( $r = 0,578$ ;  $p < 0,001$ ), негативні кореляційні зв'язки між вмістом гемоглобіну та mMRC – слабкої сили ( $r = -0,355$ ;  $p = 0,042$ ), гемоглобіну й САТ – слабкої сили ( $r = -0,384$ ;  $p = 0,027$ ). У групі хворих на ХОЗЛ з еритроцитозом також було виявлено кореляційні зв'язки, а саме між умістом гемоглобіну та феритину – високої сили ( $r = 0,845$ ;  $p = 0,001$ ), гемоглобіну та ЗЗЗЗ – дуже високої сили ( $r = -0,910$ ;  $p = 0,001$ ), СЗ та mMRC – середньої сили ( $r = 0,585$ ;  $p = 0,046$ ), СЗ та САТ – середньої сили ( $r = 0,660$ ;  $p = 0,020$ ), СЗ та НЗЗЗ – високої сили ( $r = 0,705$ ;  $p = 0,010$ ), феритину і ЗЗЗЗ – дуже високої сили ( $r = -0,955$ ;  $p = 0,001$ ). У хворих на ХОЗЛ із ЗДА було виявлено такі кореляційні зв'язки: між ЗЗЗЗ та НЗЗЗ – високої сили ( $r = 0,887$ ;  $p < 0,001$ ), ЗЗЗЗ і феритином – високої сили ( $r = -0,753$ ;  $p = 0,003$ ), НЗЗЗ та феритином – високої сили ( $r = -0,860$ ;  $p = 0,001$ ), феритином і трансферинином – середньої сили ( $r = -0,585$ ;  $p = 0,036$ ).

Оцінювання кореляційних зв'язків між умістом гемоглобіну та результатами САТ і mMRC дає можливість оцінити вплив наявності/відсутності анемії на клінічний перебіг ХОЗЛ. Зазначені зв'язки було виявлено лише в пацієнтів 2-ї групи, що може свідчити про наявність негативного впливу АХЗ на клінічний перебіг ХОЗЛ.

#### **4.2 Аналіз вмісту гепсидину, розчинних трансферинових рецепторів та С-реактивного протеїну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень**

Згідно з даними літератури анемія виявляється у 23,1 % госпіталізованих хворих на ХОЗЛ [211]. Це свідчить про те, що анемія у хворих на ХОЗЛ є обтяжливим фактором, який обмежує фізичну активність та підсилює диспное в цієї категорії пацієнтів. Механізми розвитку анемії у хворих на ХОЗЛ залишаються недостатньо вивченими. Анемія може бути зумовлена наявністю іншої, супутньої, патології, але в разі залучення вищезазначених станів очевидним стає наявність патогенетичного зв'язку анемії з ХОЗЛ [26, 31].

Так, відповідно до літературних даних 35,2 % хворих на ХОЗЛ з анемією мали супутню патологію, яка й була причиною виявленої анемії, але в інших 64,8 % супутньої патології або інших причин, що могли б призвести до анемії, не було виявлено, також автори засвідчують, що частота анемії зростає відповідно до погіршення перебігу ХОЗЛ [121].

З'ясовано, що роль універсального гуморального регулятора метаболізму заліза відіграє гепсидин, продукція якого зростає під впливом прозапальних цитокінів та білків гострої фази [161]. Основним лабораторним показником, що демонструє кількість депонованого заліза в організмі, є феритин, який має високу чутливість до запального процесу, зокрема, реагує на наявність запалення в організмі, корелюючи із С-РП [254]. Зважаючи на

вищезазначене, необхідним є визначення рТФР, які є інтактними до будь-яких факторів, окрім концентрації заліза в організмі [26, 151, 188].

Було визначено вміст гепсидину, рТФР та С-РП в усіх досліджуваних хворих на ХОЗЛ та порівняльній групі.

У хворих на ХОЗЛ було виявлено вміст гепсидину ( $(22,81 \pm 0,31)$  нг/мл) достовірно ( $p = 0,001$ ) вищий порівняно з особами порівняльної групи ( $(13,62 \pm 2,29)$  нг/мл) (рис. 4.9).

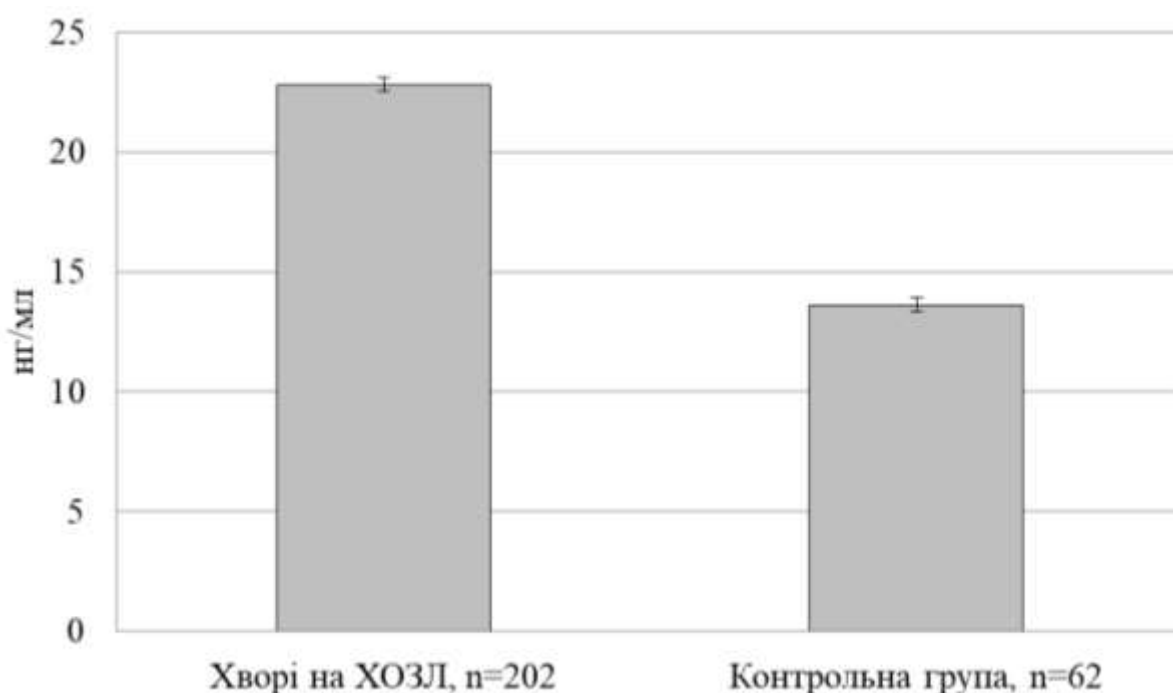


Рисунок 4.9 – Вміст гепсидину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та осіб групи контролю

Як бачимо з рис. 4.9, вміст гепсидину у хворих на ХОЗЛ був удвічі вищим порівняно з порівняльною групою, що свідчить про активну роль гепсидину в патогенезі розвитку ХОЗЛ.

Аналізуючи вміст рТФР у хворих на ХОЗЛ та групі контролю, було виявлено, що у хворих на ХОЗЛ вміст рТФР становив ( $15,7 \pm 0,32$ ) нмоль/л, у групі контролю – ( $14,8 \pm 0,19$ ) нмоль/л (рис. 4.10).

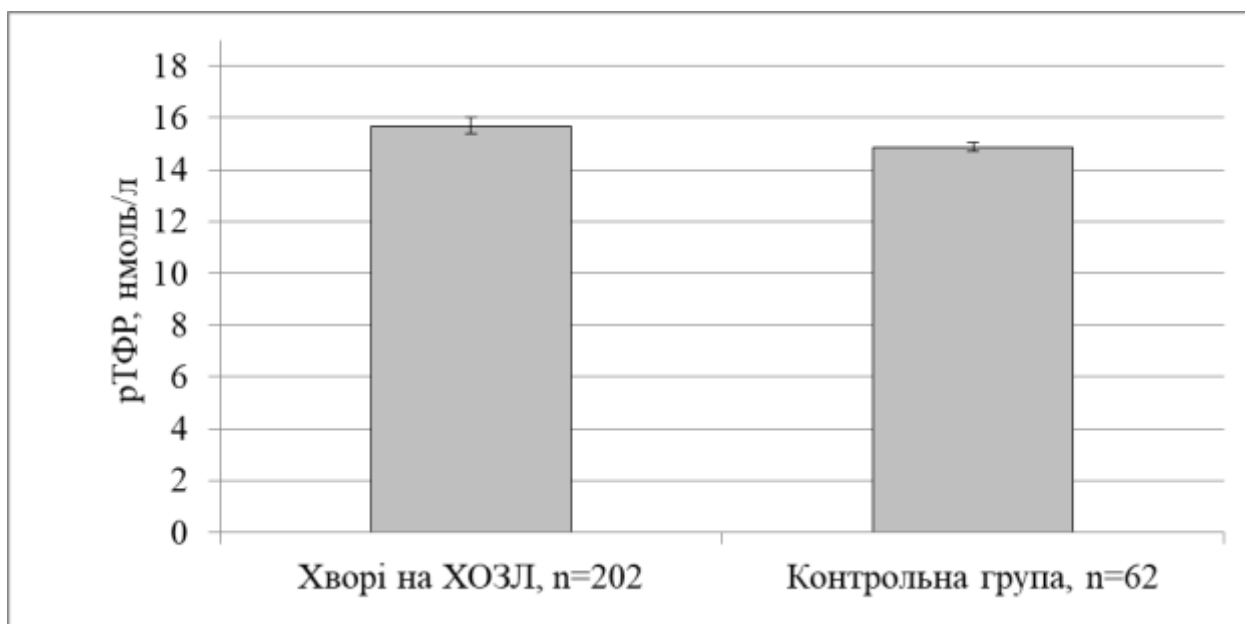


Рисунок 4.10 – Вміст рТФР у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та пацієнтів групи контролю.

Визначення вмісту рТФР у хворих на ХОЗЛ та пацієнтів групи контролю показало, що достовірних відмінностей між цими групами не виявлено ( $p = 0,166$ ).

У наслідок аналізування вмісту С-РП у хворих на ХОЗЛ та порівняльній групі було встановлено, що він був достовірно вищим у групі хворих на ХОЗЛ ( $(1,83 \pm 0,58)$  мг/дл) порівняно з пацієнтами контрольної групи ( $(0,476 \pm 0,14)$  мг/дл;  $p < 0,001$ ) (рис. 4.11).

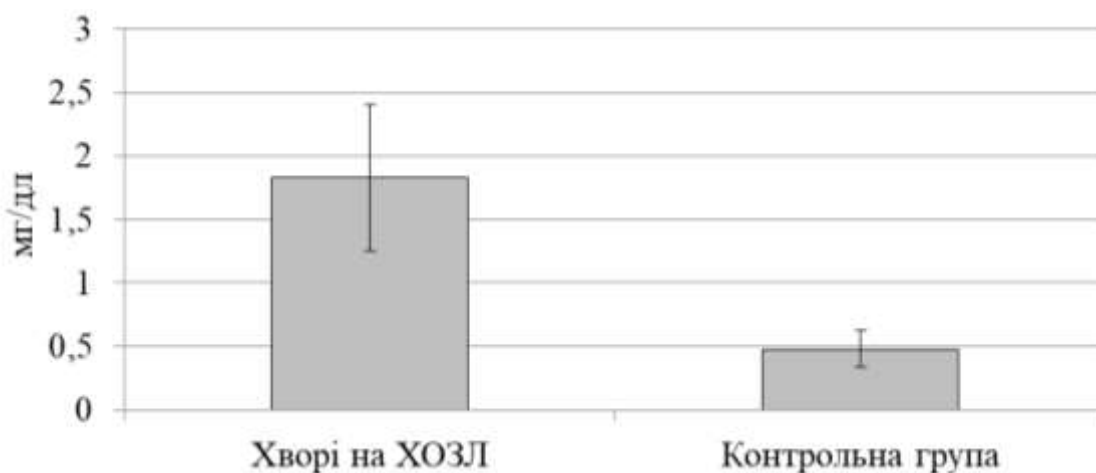


Рисунок 4.11 – Вміст С-РП у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та пацієнтів групи контролю

Визначення вмісту С-РП у досліджуваних пацієнтів показало, що у хворих на ХОЗЛ він є вищим майже в 4 рази порівняно з пацієнтами порівняльної групи.

Згідно з розподілом хворих на ХОЗЛ відповідно до рекомендацій GOLD (2014) залежно від тяжкості перебігу (детально – в розділі 2) було проаналізовано вмісту гепсидину в пацієнтів кожної групи та проведено оцінювання одержаних відмінностей (табл. 4.5, рис. 4.12).

Таблиця 4.5 – Вміст гепсидину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від тяжкості перебігу

Показник	Група				F
	A, n = 30	B, n = 91	C, n = 78	D, n = 3	
Гепсидин, нг/мл	20,32±0,997	21,29±3,445	25,29±5,017	28,97±7,346	20,79
p <sub>1</sub> = 1,0; p <sub>2</sub> = 0,001; p <sub>3</sub> = 0,003; p <sub>4</sub> = 0,001; p <sub>5</sub> = 0,007; p <sub>6</sub> = 0,709					

Примітки:

- 1 p<sub>1</sub> – статистична значущість відмінностей між групами А та В;
- 2 p<sub>2</sub> – статистична значущість відмінностей між групами А та С;
- 3 p<sub>3</sub> – статистична значущість відмінностей між групами А та D;
- 4 p<sub>4</sub> – статистична значущість відмінностей між групами В та С;
- 5 p<sub>5</sub> – статистична значущість відмінностей між групами В та D;
- 6 p<sub>6</sub> – статистична значущість відмінностей між групами С та D;
- 7 F – критерій Фішера.

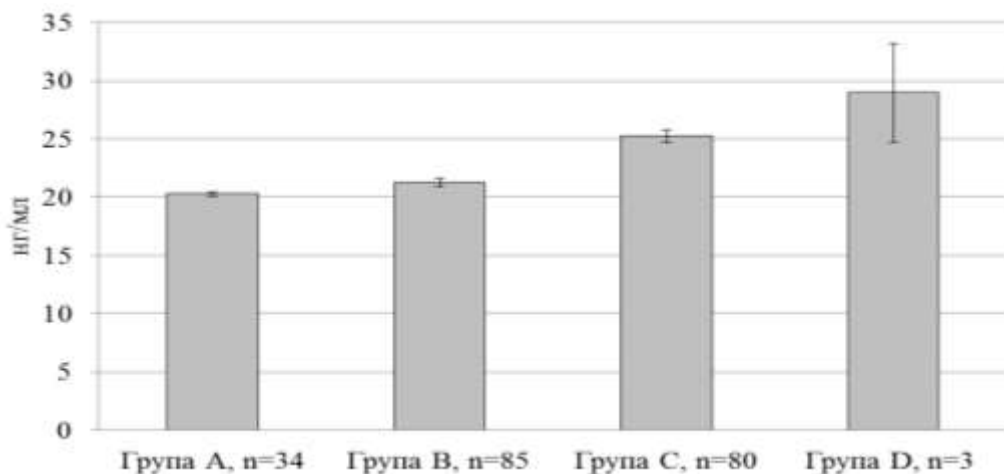


Рисунок 4.12 – Вміст гепсидину залежно від тяжкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень

Аналізуючи таблицю 4.5 та рисунок 4.12, виявлено, що хворі груп С і D мали вміст гепсидину достовірно вищий порівняно з хворими групи А та В,

причому ймовірної відмінності між показниками гепсидину у хворих груп С і D не було виявлено ( $p = 0,709$ ).

Рисунок 4.12 демонструє, що вміст гепсидину збільшується відповідно до тяжкості перебігу ХОЗЛ, це може свідчити про наявність зв'язку між вмістом гепсидину й тяжкістю перебігу основного захворювання.

Надалі було проведено контролю показників умісту гепсидину залежно від вираженості обструктивних розладів (табл. 4.6, рис. 4.13). Для реалізації цього всіх хворих було поділено на чотири групи відповідно до класифікації GOLD (детально – в розділі 2).

Таблиця 4.6 – Вміст гепсидину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень відповідно до класифікації GOLD

Показник	GOLD I, n = 37	GOLD II, n = 85	GOLD III, n = 79	GOLD IV, n = 1
Гепсидин, нг/мл	20,74±0,212	21,20±0,384	25,37±0,571	33,51
$p_1 = 1,0; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001; p_4 < 0,001; p_5 < 0,001; p_6 < 0,001$				

Примітки:

- 1  $p_1$  – статистична значущість відмінностей між GOLD I та II;
- 2  $p_2$  – статистична значущість відмінностей між GOLD II та III;
- 3  $p_3$  – статистична значущість відмінностей між GOLD III та IV;
- 4  $p_4$  – статистична значущість відмінностей між GOLD I та III;
- 5  $p_5$  – статистична значущість відмінностей між GOLD I та IV;
- 6  $p_6$  – статистична значущість відмінностей між GOLD II та IV.

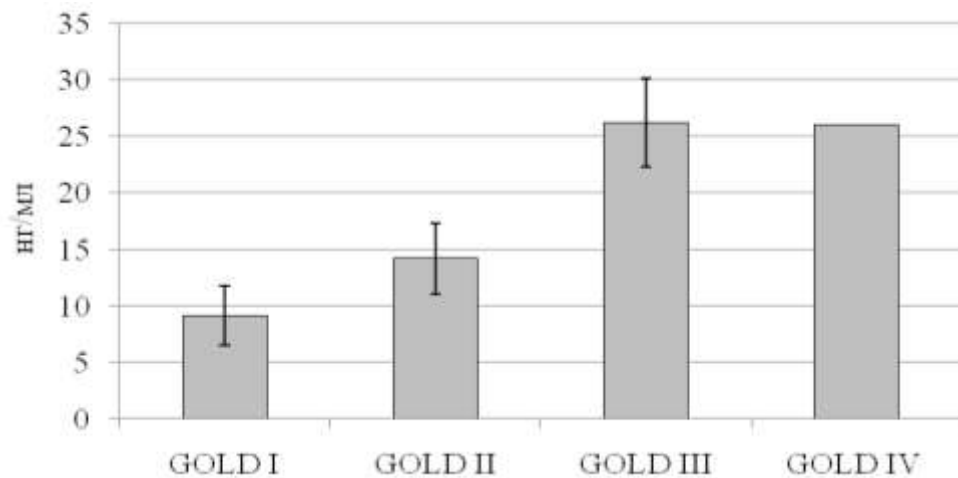


Рисунок 4.13 – Вміст гепсидину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень відповідно до класифікації GOLD

Базуючись на даних таблиці 4.6 та рисунка 4.13, вміст гепсидину у хворих з III та IV ступенями обструкції за GOLD був достовірно вищим порівняно з пацієнтами з I та II ступенями за GOLD. Порівняння вмісту гепсидину у хворих з I та II ступенями за GOLD достовірних відмінностей між показниками цих груп не виявило. Таким чином, вміст гепсидину збільшується відповідно до прогресування обструктивних розладів, що може свідчити про наявність зв'язку між умістом гепсидину та ступенем обструкції за GOLD у хворих на ХОЗЛ.

Ми проаналізували вміст гепсидину у хворих на ХОЗЛ 1–4-ї груп (табл. 4.7) відповідно до розподілу залежно від показників гемоглобіну, еритроцитів, гемоглобіну та рТФР.

Таблиця 4.7 – Вміст гепсидину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень 1–4-ї груп

Показник	1-ша, n = 144	2-га, n = 33	3-тя, n = 12	4-та, n = 13	Група контролю, n = 62
Гепсидин, нг/мл	21,40 ± 0,129	32,07 ± 0,367	18,48 ± 0,772	18,84 ± 1,460	13,62 ± 2,291
$p_1 < 0,001$ ; $p_2 < 0,001$ ; $p_3 < 0,001$ ; $p_4 < 0,001$ ; $p_5 < 0,001$ ; $p_6 = 1,0$ ; $p_7 < 0,001$ ; $F = 395,09$					

Примітки:

- 1  $p_1$  – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 2;
- 2  $p_2$  – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 3;
- 3  $p_3$  – статистична значущість відмінностей між групами 2 та 3;
- 4  $p_4$  – статистична значущість відмінностей між групами 2 та 3;
- 5  $p_5$  – статистична значущість відмінностей між групами 2 та 4;
- 6  $p_6$  – статистична значущість відмінностей між групами 3 та 4;
- 7  $p_7$  – статистична значущість відмінностей між досліджуваними і порівняльною групами;
- 8 F – критерій Фішера

Як бачимо з таблиці 4.7, пацієнти 2-ї групи до якої ввійшли хворі з ХОЗЛ та АХЗ, мали вищий вміст гепсидину ((32,07 ± 0,367) нг/мл) порівняно з хворими без анемії, з еритроцитозом, ЗДА та особами групи контролю ( $p < 0,001$ ), що детально доцільно формалізувати за допомогою рисунку 4.14.



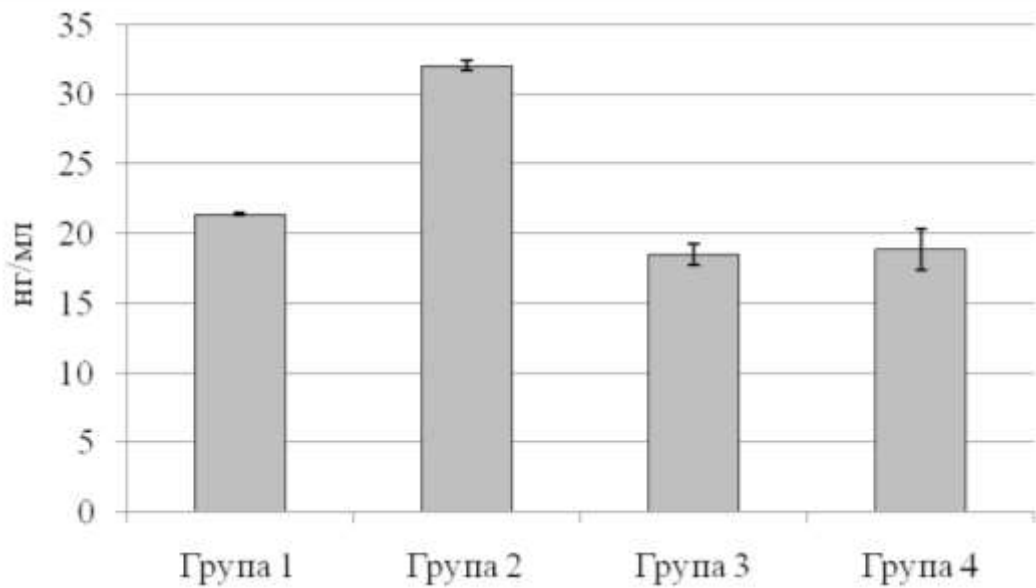


Рисунок 4.14 – Вміст гепсидину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень 1–4-ї груп

Таким чином, підвищений вміст гепсидину в пацієнтів з АХЗ може свідчити про наявність зв'язку між розвитком анемії та підвищеною концентрацією гепсидину.

Згідно з даними уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» № 709 від 02.11.2015 року верифікація, а саме достовірна диференціальна діагностика ЗДА та АХЗ, можлива за умови визначення вмісту рТФР.

Ми проаналізували вміст рТФР у хворих на ХОЗЛ залежно від тяжкості перебігу основного захворювання. У результаті аналізу було виявлено, що вміст рТФР у хворих групи А був  $(15,75 \pm 0,731)$  нмоль/л, групи В –  $(16,53 \pm 0,606)$  нмоль/л, групи С –  $(14,76 \pm 0,328)$  нмоль/л, групи D –  $(14,58 \pm 0,640)$  нмоль, ці значення не мали статистично значущих відмінностей (в усіх  $p > 0,05$ ) (рис. 4.15).

Вміст рТФР достовірно не відрізняється у всіх досліджуваних групах ( $p > 0,05$ ).

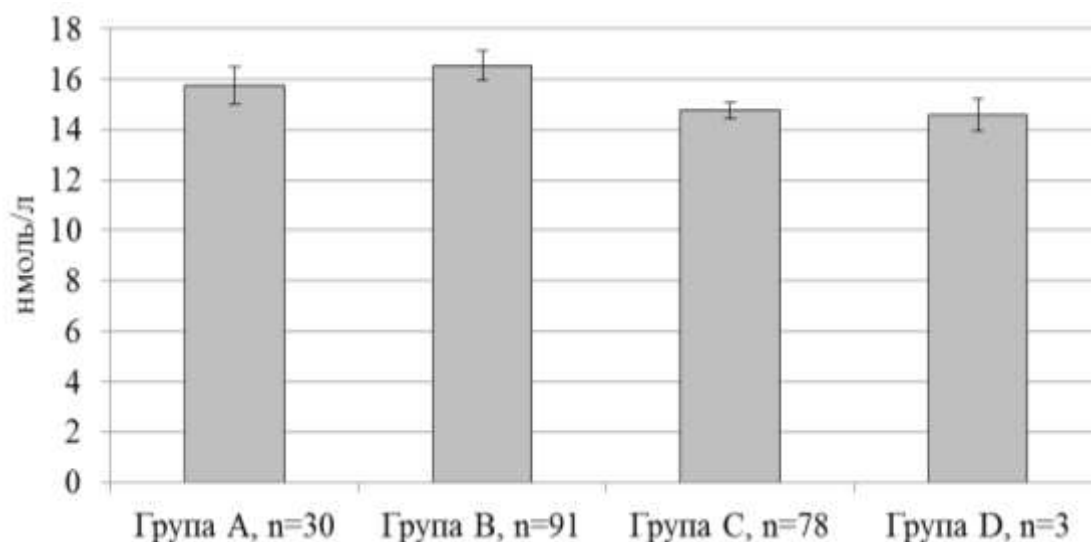


Рисунок 4.15 – Вміст розчинних трансферинних рецепторів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від тяжкості перебігу

Було визначено вміст рТФР у хворих на ХОЗЛ, які були поділені на чотири групи залежно від ступеня обструкції за GOLD (табл. 4.8) та проаналзували одержані результати (рис. 4.16).

Таблиця 4.8 – Вміст розчинних трансферинних рецепторів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень відповідно до класифікації GOLD

Показник	GOLD I, n = 37	GOLD II, n = 85	GOLD III, n = 79	GOLD IV, n = 1
рТФР, нмоль/л	15,4 ± 0,211	16,7 ± 0,689	14,76 ± 0,323	15,19
$p_1 = 0,59; p_2 = 0,013; p_3 = 0,88; p_4 = 1,0; p_5 = 0,875; p_6 = 0,81; F = 3,8$				

Примітки:

- 1  $p_1$  – статистична значущість відмінностей між GOLD I та II;
- 2  $p_2$  – статистична значущість відмінностей між GOLD II та III;
- 3  $p_3$  – статистична значущість відмінностей між GOLD III та IV;
- 4  $p_4$  – статистична значущість відмінностей між GOLD I та III;
- 5  $p_5$  – статистична значущість відмінностей між GOLD I та IV;
- 6  $p_6$  – статистична значущість відмінностей між GOLD II та IV;
- 7 F – критерій Фішера

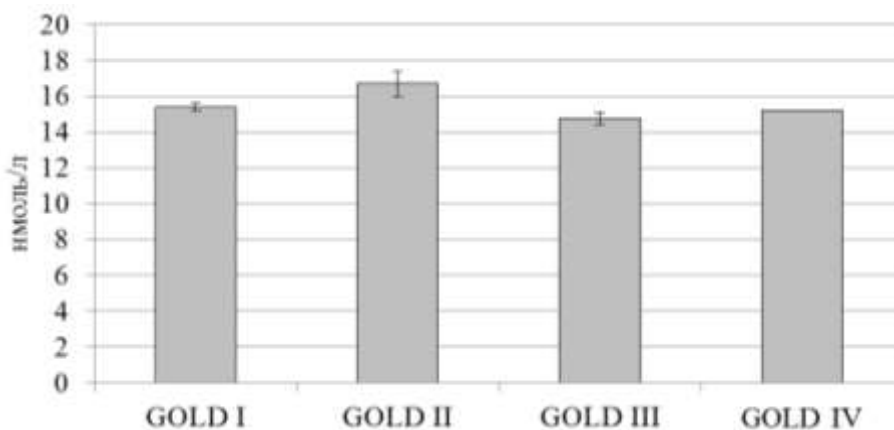


Рисунок 4.16 – Вміст розчинних трансферинних рецепторів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень відповідно до класифікації GOLD

Як бачимо з таблиці 4.8 та рисунку 4.16 достовірні відмінності були виявлені між показниками хворих з II та III ступенями обструкції за GOLD, інших достовірних відмінностей не було виявлено. Необхідно зауважити, що вищезазначені достовірні відмінності не є клінічно значущими у зв'язку з тим, що виявлений вміст рТФР в усіх групах був у межах референтних значень.

З метою визначення характеру анемії у хворих на ХОЗЛ 1–4-ї груп було проведено визначення вмісту рТФР. Графічне представлення отриманих результатів представлено на рис. 4.17.

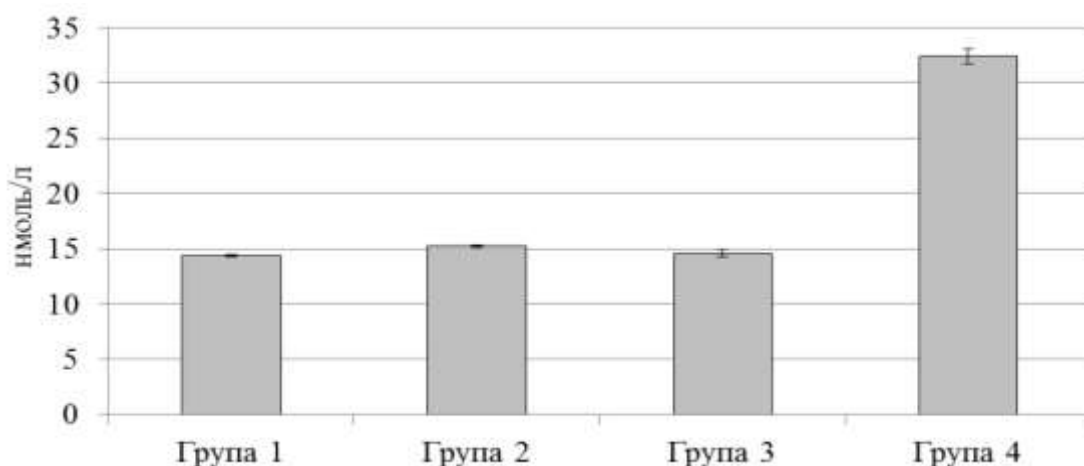


Рисунок 4.17 – Вміст розчинних трансферинних рецепторів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень 1–4-ї груп

Таким чином, справедливо зробити висновок, що хворі на ХОЗЛ із ЗДА мали достовірно вищий вміст рТФР порівняно з хворими інших груп, достовірних відмінностей між показниками хворих з АХЗ та еритроцитозом не було виявлено, зазначені результати детально відображено в таблиці 4.9. Було виявлено, що пацієнти 1-ї, 2-ї та 3-ї груп мали вміст рТФР, що ймовірно не відрізнявся від умісту в групі контролю, проте пацієнти 4-ї групи мали достовірно вищий вміст рТФР порівняно з особами групи контролю.

Таблиця 4.9 – Вміст розчинних трансферинових рецепторів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень хворих 1–4-ї груп

Показник	1-ша, n = 144	2-га, n = 33	3-тя, n = 12	4-та, n = 13	Група контролю, n = 62
рТФР, нмоль/л	14,39±0,190	15,22±0,173	14,65±0,355	32,40±0,672	15,70±0,32
$p_1 = 0,024$ ; $p_2 = 1,0$ ; $p_3 = 1,0$ ; $p_4 < 0,001$ ; $p_5 < 0,001$ ; $p_6 > 0,05$ ; $p_7 < 0,001$ ; $F = 395,09$					

Примітки:

- 1  $p_1$  – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 2;
- 2  $p_2$  – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 3;
- 3  $p_3$  – статистична значущість відмінностей між групами 2 та 3;
- 4  $p_4$  – статистична значущість відмінностей між групами 2 та 4;
- 5  $p_5$  – статистична значущість відмінностей між групами 3 та 4;
- 6  $p_6$  – статистична значущість відмінностей між 1-ю, 2-ю, 3-ю і порівняльною групами;
- 7  $p_7$  – статистична значущість відмінностей між 4-ю та порівняльною групами;
- 8  $F$  – критерій Фішера.

З метою оцінювання запального процесу в досліджуваних пацієнтів був проведено визначення вмісту С-РП, а саме дослідження його вмісту у хворих на ХОЗЛ залежно від тяжкості перебігу. У результаті було одержано такі показники: вміст С-РП у хворих групи А був ( $1,26 \pm 0,016$ ) мг/дл, у хворих групи В – ( $1,64 \pm 0,039$ ) мг/дл, у хворих групи С – ( $2,23 \pm 0,065$ ) мг/дл, та в пацієнтів групи D – ( $2,79 \pm 0,403$ ) мг/дл (рис. 4.18).

За допомогою використання однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з поправкою за Бонферроні було виявлено достовірні відмінності між усіма групами хворих ( $p < 0,001$ ), достовірних відмінностей не було

виявлено лише між пацієнтами груп С і D ( $p = 0,198$ ), у яких вміст С-РП був імовірно вищим порівняно з пацієнтами груп А та В.

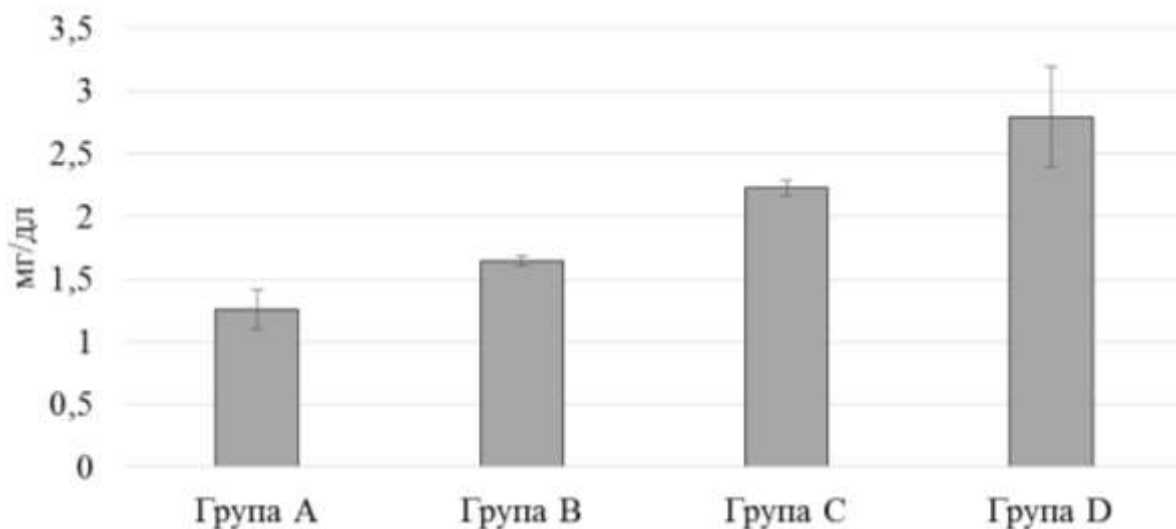


Рисунок 4.18 – Вміст С-реактивного протеїну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від ступеня тяжкості основного захворювання

Таким чином, одержані результати наочно демонструють зростання концентрації С-РП відповідно до тяжкості перебігу ХОЗЛ.

У подальшому був проведений аналіз умісту С-РП залежно від ступеня обструкції за GOLD, результати якого наведені в таблиці 4.10 та на рисунку 4.19.

Таблиця 4.10 – Вміст С-реактивного протеїну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень відповідно до класифікації GOLD

Показник	GOLD I, n = 37	GOLD II, n = 84	GOLD III, n = 80	GOLD IV, n = 1
С-РП, мг/дл	1,36 ± 0,024	1,64±0,044	2,23±0,065	3,2
$p_1 = 0,007$ ; $p_2 < 0,001$ ; $p_3 < 0,001$ ; $p_4 < 0,001$ ; $p_5 < 0,001$ ; $p_6 < 0,001$ ; $F = 59,04$				

Примітки:

- 1  $p_1$  – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 2;
- 2  $p_2$  – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 3;
- 3  $p_3$  – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 4;
- 4  $p_4$  – статистична значущість відмінностей між групами 2 та 3;
- 5  $p_5$  – статистична значущість відмінностей між групами 2 та 4;
- 6  $p_6$  – статистична значущість відмінностей між групами 3 та 4;
- 7  $F$  – критерій Фішера.

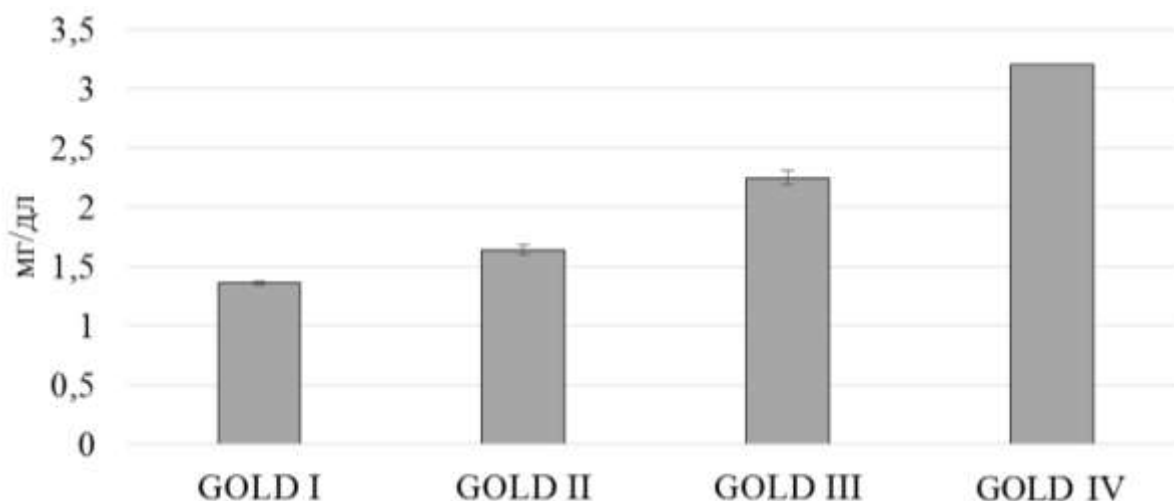


Рисунок 4.19 – Вміст С-реактивного протеїну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень відповідно до класифікації GOLD

Як бачимо з таблиці 4.10 та рисунка 4.19, вміст С-РП зростає відповідно до ступеня обструкції за GOLD.

Ми проаналізували вміст С-РП у хворих на ХОЗЛ залежно від умісту гемоглобіну, еритроцитів та рТФР (рис. 4.20, табл. 4.11).

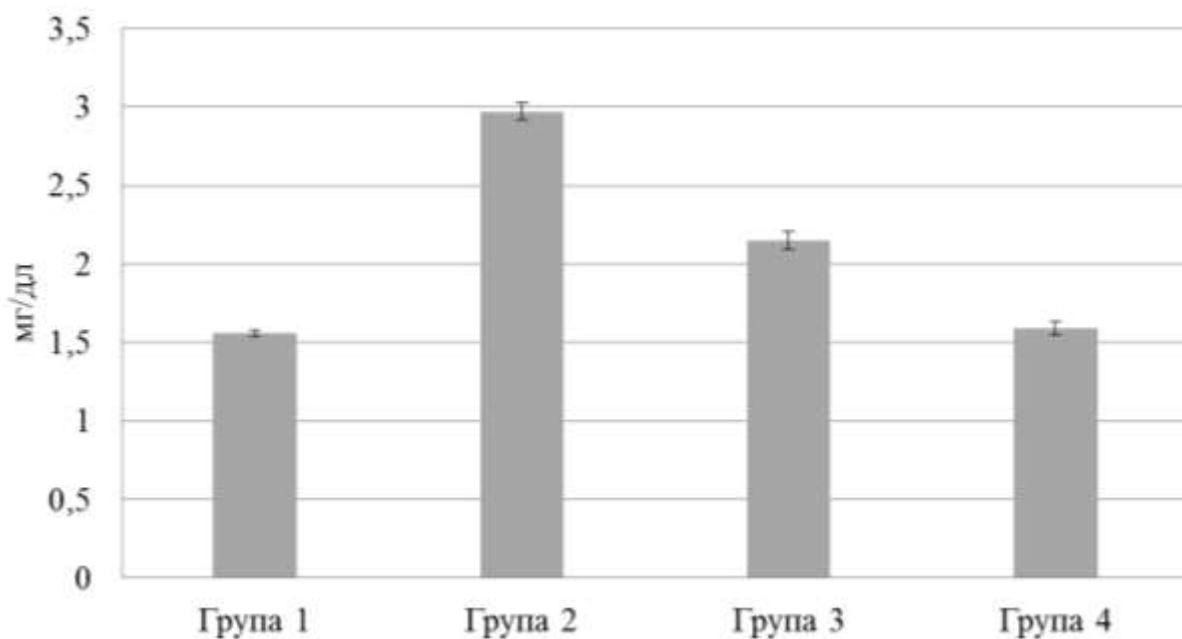


Рисунок 4.20 – Вміст С-реактивного протеїну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень 1–4-ї груп

Таблиця 4.11 – Вміст С-реактивного протеїну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень 1–4-ї груп

Показник	Група 1, n = 144	Група 2, n = 33	Група 3, n = 12	Група 4, n = 13	Група контролю, n = 62
С-РП, мг/дл	1,56 ± 0,020	2,97±0,055	2,15±0,060	1,59±0,045	0,471± 0,018
p <sub>1</sub> =0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> =1,0; p <sub>4</sub> <0,001; p <sub>5</sub> <0,001; p <sub>6</sub> <0,001; p <sub>7</sub> <0,001; F=280,08					

Примітки:

- 1 p<sub>1</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 2.
- 2 p<sub>2</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 3.
- 3 p<sub>3</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 1 та 4.
- 4 p<sub>4</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 2 та 3.
- 5 p<sub>5</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 2 та 4.
- 6 p<sub>6</sub> – статистична значущість відмінностей між групами 3 та 4.
- 7 p<sub>7</sub> – статистична значущість відмінностей між досліджуваною і порівняльною групами.
- 8 F – критерій Фішера.

Було встановлено, що всі хворі на ХОЗЛ 1–4-ї груп мали достовірно вищий вміст С-РП, ніж порівняльна група. У результаті проведеного аналізу було виявлено, що хворі на ХОЗЛ з АХЗ мали достовірно вищий ( $p < 0,001$ ) вміст С-РП порівняно з іншими хворими. Вміст С-РП у хворих на ХОЗЛ із ЗДА був достовірно нижчим, ніж у хворих з АХЗ та еритроцитозом, але достовірно не відрізнявся порівняно з пацієнтами без анемії ( $p = 1,0$ ).

З метою визначення зв'язку між умістом гемоглобіну з основними маркерами запалення у хворих на ХОЗЛ було проаналізовано кореляційні зв'язки між умістом гемоглобіну й гепсидину, С-РП та феритину. Виявлено такі кореляційні зв'язки: між умістом гемоглобіну та гепсидину –  $r = -0,435$ ;  $p = 0,001$ , гемоглобіну та С-РП:  $r = -0,342$ ;  $p = 0,001$ , та гемоглобіну з феритином –  $r = 0,032$ ;  $p = 0,603$ . Нами було встановлено, що існує позитивний кореляційний зв'язок між умістом гепсидину та маркерами запалення: із феритином –  $r = 0,507$ ;  $p < 0,001$  та С-РП –  $r = 0,893$ ;  $p < 0,001$ , що підтверджує їх вплив на гіперпродукцію гепсидину та, як наслідок, розвиток АХЗ. Також було визначено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем С-РП та феритином –  $r = 0,458$ ;  $p < 0,001$ .

Таким чином, достовірно значущі відмінності у хворих на ХОЗЛ з АХЗ та ЗДА було виявлено у вмісті ЗЗЗЗ, НЗЗЗ, трансферину і феритину, але необхідно зазначити, що знижений вміст трансферину може бути обумовлений тим, що трансферин є негативним білком гострої фази (його вміст знижується за наявності запального процесу, що призводить до гіпосидеремії та, як наслідок, перешкоджає процесам життєдіяльності основних бактерій) [165], а підвищений вміст феритину – його здатністю реагувати на запальний процес як білок гострої фази, що індуковано ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 і може бути розцінено як цитопротективна відповідь на запалення та окиснювальний стрес [36, 105].

Нами було встановлено, що вміст гепсидину та С-РП у хворих на ХОЗЛ є достовірно вищим, ніж у порівняльній групі. Вміст гепсидину та С-РП підвищується відповідно до тяжкості основного захворювання та прогресування обструктивних розладів. Вміст гепсидину та С-РП є достовірно вищим у хворих на ХОЗЛ з АХЗ порівняно з хворими інших груп. Аналізуючи вміст рТФР у хворих на ХОЗЛ, було доведено, що достовірні відмінності щодо групи контролю відсутні. Достовірно вищий вміст рТФР було виявлено лише у хворих на ХОЗЛ із ЗДА. Отже, хворі на ХОЗЛ з АХЗ мають високий вміст гепсидину та С-РП, а вміст рТФР у цих хворих перебуває в межах референтних значень, що свідчить про ймовірну роль гепсидину та С-РП у патогенезі розвитку анемії у хворих на ХОЗЛ.

Проведені аналіз клініко-функціонального стану та аналіз основних показників обміну заліза у хворих на ХОЗЛ з анемією свідчать про велику поширеність анемії (22,7 %) у хворих на ХОЗЛ. Установлено, що за умови відсутності критеріїв виключення анемія у хворих на ХОЗЛ може бути ЗДА або АХЗ. АХЗ виявлено у 16,3 % хворих на ХОЗЛ, достовірні відмінності щодо частоти зустрічальності серед жінок та чоловіків були відсутні. Установлено, що АХЗ у хворих на ХОЗЛ є нормоцитарною і нормохромною. Вміст СЗ у групі хворих на ХОЗЛ з АХЗ виявився дещо зниженим, тобто був імовірно нижчим, ніж у групі контролю, але перебував у межах референтних



значень, у той час як уміст ЗЗЗЗ, НЗЗЗ і трансферину виявився абсолютно зниженим. Одночасно із зазначеними лабораторними змінами у хворих на ХОЗЛ з АХЗ було виявлено достовірно підвищений вміст феритину.

Отже, визначення основних показників обміну заліза є недостатнім для проведення диференціальної діагностики та остаточної верифікації діагнозу АХЗ, що потребує проведення додаткових методів обстеження цих хворих, а саме визначення С-РП та основного регулятора метаболізму заліза – гепсидину.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [1, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 19, 23, 174, 175].

## РОЗДІЛ 5. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

До дослідження ефективності лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ було залучено 52 хворих, репрезентативних за віком і статтю. Усі пацієнти були рандомізовані на три підгрупи: А (20 пацієнтів), В (20 пацієнтів) та С (12 хворих). Пацієнтам усіх груп було призначене та/або відкориговане базисне лікування ( $\beta_2$ -агоністи тривалої дії, холінолітики тривалої дії й інгаляційні КС).

У період лікування загострення призначали системні стероїди, бронхолітики короткої дії – за потреби, антибактеріальну терапію – за наявності ознак бактеріального загострення ХОЗЛ. Після закінчення лікування загострення всі пацієнти А–С груп продовжували одержувати базисне лікування. Хворі групи А на додаток отримували 80 мг двовалентного заліза (Тардиферон) двічі на добу упродовж 4 тижнів; В – 100 мг сахарозного комплексу гідроксиду заліза (ІІІ) внутрішньовенно (Суфер) тричі на тиждень упродовж 4 тижнів; С групи – 100 мг сахарозного комплексу гідроксиду заліза (ІІІ) внутрішньовенно (Суфер) та рекомбінантний ЕПО людини 3 000 МО (Емавейл) підшкірно тричі на тиждень упродовж 4 тижнів. Визначення вмісту гемоглобіну, СЗ, феритину, гепсидину та С-РП проводили до початку лікування (візит 1), після закінчення лікування загострення (візит 2, 8-ма доба) та після закінчення антианемічного лікування (візит 3, 36-та доба); вміст ЕПО визначали до початку лікування. Оцінювання клінічних симптомів ХОЗЛ та АХЗ, визначення вираженості симптомів ХОЗЛ і рівня диспное, а також  $ОФВ_1$  проводили на 1-шу та 36-ту доби лікування. Оцінювання хворого щодо ризику виникнення ТГВ та ТЕЛА визначали за шкалами Уельса на візиті 2 і наприкінці кожного тижня лікування ЕПО.

Оцінювання вмісту ЕПО у хворих на ХОЗЛ з АХЗ дало нам такі результати: в пацієнтів А групи середній вміст ЕПО становив ( $6,775 \pm 0,74$ ) мОд/мл, В групи – ( $7,255 \pm 0,919$ ) мОд/мл, С групи – ( $6,850 \pm 0,96$ ) мОд/мл ( $p = 0,979$ ). Детальний аналіз вмісту ЕПО у хворих на ХОЗЛ з АХЗ засвідчив, що у

хворих групи А вміст ЕПО, нижче від референтних значень, був у 7 пацієнтів (35 %), у хворих групи В – у 5 (25 %) хворих, серед пацієнтів групи С – у 4 (33 %) хворих. Зважаючи на те, що рекомбінантний ЕПО людини збільшує ризик тромбозів [257], було оцінено ризик виникнення ТГВ та ТЕЛА за шкалами Уельса хворим цієї групи. Результати кожного оцінювання хворих групи С наведено в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 – Результати оцінки хворих групи С за шкалами Уельса

Візит	Шкали Уельса	M±m	Min	Max
Візит 1	ТГВ	0,5 ± 0,534	0	1
	ТЕЛА	1,0 ± 0,75	0	2
Тиждень 1	ТГВ	0,25 ± 0,46	0	1
	ТЕЛА	1,13 ± 0,99	0	3
Тиждень 2	ТГВ	0,5 ± 0,53	0	1
	ТЕЛА	1,75 ± 0,70	1	3
Тиждень 3	ТГВ	0,38 ± 0,51	0	1
	ТЕЛА	1,25 ± 1,28	0	3
Тиждень 4	ТГВ	0,38 ± 0,51	0	1
	ТЕЛА	1,63 ± 0,91	0	3

Отже, ґрунтуючись на результатах, наведених у таблиці 5.1, усі хворі мали низьку ймовірність виникнення ТГВ та ТЕЛА на всіх етапах дослідження, а також були відсутні достовірні зміни щодо ймовірності виникнення ТГВ ( $p = 0,844$ ) і ТЕЛА ( $p = 0,245$ ).

Оцінювання вираженості симптомів ХОЗЛ та рівня диспное (опитувальники САТ та mMRC) проводили до початку лікування (візит 1) та після закінчення лікування (візит 3, 36-та доба).

У таблиці 5.2. наведена динаміка зміни вираженості симптомів ХОЗЛ та рівня диспное у хворих на ХОЗЛ з АХЗ під впливом отриманого лікування.

У результаті проведеного лікування було виявлено, що статистично значущі відмінності щодо результатів, одержаних за допомогою

опитувальників САТ та mMRC до та після лікування, наявні лише в пацієнтів, які отримували сахарозний комплекс гідроксиду заліза (ІІІ) й ЕПО.

Таблиця 5.2 – Динаміка змін вираженості симптомів ХОЗЛ та рівня диспное під впливом лікування

Показник	Група хворих		
	А, n = 20	В, n = 20	С, n = 10
САТ	$\frac{11,25 \pm 1,561}{10,40 \pm 0,990}$	$\frac{13,75 \pm 2,053}{13,25 \pm 1,955}$	$\frac{15,25 \pm 3,00}{9,33 \pm 1,578}$
	$p_1 = 0,380; p_2 = 0,057; p_3 = 0,003; p_4 = 0,439$		
mMRC	$\frac{1,30 \pm 0,206}{1,20 \pm 0,172}$	$\frac{1,60 \pm 1,142}{1,35 \pm 0,209}$	$\frac{1,83 \pm 0,366}{1,00 \pm 0,246}$
	$p_1 = 0,317; p_2 = 0,096; p_3 = 0,008; p_4 = 0,340$		

Примітки:

1 Показник у чисельнику – до лікування (візит 1);

2 Показник у знаменнику – після лікування (візит 3);

3  $p_1$  – значимість відмінностей показників до та після лікування у хворих групи А;

4  $p_2$  – значимість відмінностей показників до та після лікування у хворих групи В;

5  $p_3$  – значимість відмінностей показників до та після лікування у хворих групи С;

6  $p_4$  – значимість відмінностей показників між трьома досліджуваними групами до лікування.

Отже, показники оцінювання динаміки змін за вищезазначеними опитувальниками, наведені в таблиці 5.1, а саме достовірне покращання вираженості симптомів ХОЗЛ одночасно зі зниженням рівня диспное лише у хворих групи С та наявність залежності між показниками САТ/гемоглобін і mMRC/гемоглобін. Це продемонстровано нами за допомогою таблиці 5.2. Отже, на основі даних таблиці 5.2 справедливо стверджувати про клінічну ефективність призначеного комбінованого лікування цій групі хворих, а саме 100 мг сахарозного комплексу гідроксиду заліза (ІІІ) внутрішньовенно та рекомбінантний ЕПО людини 3 000 МО підшкірно тричі на тиждень упродовж 4 тижнів.

Одночасно з аналізуванням результатів за загальноприйнятими опитувальниками було детально проаналізовано динаміку основних симптомів ХОЗЛ та анемії в групах А – С до лікування (візит 1) та після (візит 3), що відображено в таблицях 5.3, 5.4 та 5.5.

Таблиця 5.3 – Динаміка клінічних проявів хронічного обструктивного захворювання легень та анемії в пацієнтів А групи

Симптом	Візит								р
	Візит 1				Візит 3				
	–		+		–		+		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Слабкість	4	20	16	80	10	50	10	50	0,070
Головний біль	6	30	14	70	10	50	10	50	0,219
Запаморочення	9	45	11	55	11	55	9	45	0,687
Зниження апетиту	5	25	15	75	7	35	13	65	0,687
Блідість	5	25	15	75	10	50	10	50	0,125
Тахікардія	6	30	14	70	13	65	7	35	0,065
Кашель	3	15	17	85	7	35	13	65	0,125
Задишка	4	20	16	80	9	45	11	55	0,063
Харкотиння	5	25	15	75	9	45	11	55	0,219
Хрипи	5	25	15	75	10	50	10	50	0,063
Стиснення в грудях	7	35	13	65	10	50	10	50	0,375

Примітки:

1 «-» – відсутність симптому;

2 «+» – наявність симптому;

3 р – достовірність відмінностей показника до та після лікування.

Таблиця 5.4 – Динаміка клінічних проявів хронічного обструктивного захворювання легень та анемії в пацієнтів В групи

Симптом	Візит								р
	Візит 1				Візит 3				
	–		+		–		+		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Слабкість	4	20	16	80	11	55	9	45	0,180
Головний біль	10	50	10	50	12	60	8	40	0,625
Запаморочення	6	30	14	70	9	45	11	55	0,250
Зниження апетиту	6	30	14	70	12	60	8	40	0,146
Блідість	3	15	17	85	11	55	9	45	0,021
Тахікардія	4	20	16	80	10	50	10	50	0,031
Кашель	8	40	12	60	13	65	7	35	0,063
Задишка	5	25	15	75	10	50	10	50	0,227
Харкотиння	8	40	12	60	13	65	7	35	0,063
Хрипи	5	25	15	75	12	60	8	40	0,016
Стиснення в грудях	6	30	14	70	9	45	11	55	0,039

Примітки:

1 «-» – відсутність симптому;

2 «+» – наявність симптому;

3 р – достовірність відмінностей показника до та після лікування.

Проведений аналіз основних клінічних симптомів анемії та ХОЗЛ засвідчив, що в пацієнтів А групи достовірно значущі відмінності щодо результату проведеного лікування були відсутні (всі  $p > 0,05$ ), натомість серед пацієнтів В групи достовірно зменшилася частота виявлення блідості шкірних покривів ( $p = 0,021$ ), тахікардії ( $p = 0,031$ ), хрипів ( $p = 0,016$ ) і відчуття стиснення в грудній клітці ( $p = 0,039$ ).

Таблиця 5.5 – Динаміка клінічних проявів хронічного обструктивного захворювання легень та анемії в пацієнтів С групи

Симптом	Візит								p
	Візит 1				Візит 3				
	–		+		–		+		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Слабкість	2	20	8	80	8	80	2	20	0,016
Головний біль	0	0	10	100	8	80	2	20	0,008
Запаморочення	1	10	9	90	8	80	2	20	0,016
Зниження апетиту	3	30	7	70	7	70	3	30	0,125
Блідість	1	10	9	90	8	80	2	20	0,039
Тахікардія	3	30	7	70	10	100	0	0	0,016
Кашель	3	30	7	70	9	90	1	10	0,031
Задишка	2	20	8	80	8	80	2	20	0,031
Харкотиння	2	20	8	80	8	80	2	20	0,016
Хрипи	3	30	7	70	9	90	1	10	0,031
Стиснення в грудях	2	20	8	80	9	90	1	10	0,004

Примітки:

- 1 «–» – відсутність симптому;
- 2 «+» – наявність симптому;
- 3 p – достовірність відмінностей зв'язку аналізованого симптому.

Необхідно зазначити, що найбільш виражене покращання відповідно до клінічної симптоматики спостерігалось в пацієнтів 3С групи, а саме: достовірно рідше хворі зазначали наявність слабкості ( $p = 0,016$ ), головного болю ( $p = 0,008$ ), запаморочення ( $p = 0,016$ ), блідості ( $p = 0,039$ ), кашлю ( $p = 0,031$ ), задишки ( $p = 0,031$ ), харкотиння ( $p = 0,016$ ), хрипів ( $p = 0,031$ ) та стиснення в грудній клітці ( $p = 0,004$ ), а також пацієнтів із тахікардією ( $p = 0,016$ ). Ці результати свідчать про виражену клінічну ефективність лікування, застосованого пацієнтам групи С.

Наступним етапом було проведення аналізу впливу різних схем терапії на функціональні показники хворих, а саме – на рівень ОФВ<sub>1</sub> (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Динаміка рівня об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду в пацієнтів груп А – С

Група	ОФВ <sub>1</sub> , %		Δ ОФВ <sub>1</sub>
	Візит 1	Візит 3	
А	40,18 ± 5,85	44,35 ± 5,71	4,17
	p <sub>1</sub> < 0,001		-
В	41,04 ± 7,65	46,30 ± 7,44	5,26
	p <sub>1</sub> = 0,002		-
С	43,68 ± 6,89	55,75 ± 8,59	12,07
	p <sub>1</sub> = 0,002; p <sub>2</sub> = 0,186; χ <sup>2</sup> = 3,36; p <sub>3</sub> < 0,001; χ <sup>2</sup> = 17,64		

Примітки:

- 1 p<sub>1</sub> – відмінності між показниками на візитах 1 та 3;
- 2 p<sub>2</sub> – відмінності щодо рівня ОФВ<sub>1</sub> у пацієнтів А – С груп на візиті 1;
- 3 p<sub>3</sub> – відмінності щодо рівня ОФВ<sub>1</sub> у пацієнтів А – С груп на візиті 3.

Пацієнти груп А – С не мали достовірних відмінностей щодо рівня ОФВ<sub>1</sub> до початку лікування, але після проведеного лікування достовірно збільшення рівня ОФВ<sub>1</sub> спостерігалось в усіх досліджуваних групах, проте під час контролю одержаних після лікування показників ОФВ<sub>1</sub> груп А – С виявлено, що пацієнти групи С мали достовірно вищий показник порівняно з хворими інших груп, що засвідчує високу ефективність поєднаної терапії сахарозним комплексом гідроксиду заліза (ІІІ) та ЕПО. Підтверджує вищезазначене й показник Δ ОФВ<sub>1</sub>, що збільшився на 12,07 % у пацієнтів групи 3С, що є втричі вищим порівняно з пацієнтами груп А (4,17 %) та В (5,25 %).

Ми провели оцінювання змін вмісту феритину та СЗ у хворих групи А під час лікування (табл. 5.7).

Аналіз вмісту феритину засвідчив, що на візиті 2 під впливом призначеної терапії відбувалося зниження його вмісту, але на візиті 3 його вміст знову збільшився. Розгляд результатів аналізування вмісту СЗ у хворих групи А демонструє зростання його вмісту на візиті 2 та повернення до вихідних рівнів на візиті 3.

Таблиця 5.7 – Динаміка змін вмісту феритину та сироваткового заліза у хворих групи А під час лікування

Показник		Візит 1	Візит 2	Візит 3	Група контролю
Феритин, мкг/л	ч	471,76 ± 19,38	395,85 ± 4,77	409,38 ± 4,8	262,02 ± 3,38
		$\chi^2 = 26,0; p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$			
	ж	215,84 ± 11,10	170,43 ± 14,27	185,57 ± 12,76	104,99 ± 1,51
		$\chi^2 = 12,88; p_1 = 0,002; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$			
СЗ, мкмоль/л		10,95 ± 0,59	12,87 ± 0,78	10,83 ± 2,04	21,64 ± 0,39
	$\chi^2 = 27,7; p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$				

Примітки:

- 1  $p_1$  – ймовірність відмінностей показників упродовж усього періоду лікування;
- 2  $p_2$  – ймовірність відмінностей показника досліджуваної групи на візиті 1 та показнику групи контролю;
- 3  $p_3$  – ймовірність відмінностей показника досліджуваної групи на візиті 3 та показника групи контролю;
- 4  $\chi^2$  – Хі-квадрат критерію Фрідмана.

З метою оцінювання ефективності лікування анемії та протизапального ефекту призначених схем терапії було визначено вміст гемоглобіну, гепсидину та С-РП. Одержані результати наведено в таблиці 5.8.

Таблиця 5.8 – Вміст гемоглобіну, гепсидину та С-реактивного протеїну у хворих групи А

Показник		Візит 1	Візит 2	Візит 3	Група контролю
Гемоглобін, г/л	ч	105,00±3,0	111,00±1,29	108,84±2,11	143,89±1,44
		$\chi^2 = 21,16; p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$			
	ж	103,43±2,57	110,29±1,89	109,42±2,43	130,8±0,77
		$\chi^2 = 10,23; p_1 = 0,006; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$			
Гепсидин, нг/дл		32,47±2,07	24,18±0,52	27,56±1,10	13,62±2,29
	$\chi^2 = 40,0; p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$				
С-РП, мг/дл		2,90±0,18	2,05±0,10	2,94±0,06	0,467±0,14
	$\chi^2 = 28,7; p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$				

Примітки:

- 1  $p_1$  – ймовірність відмінностей показників упродовж усього періоду лікування;
- 2  $p_2$  – ймовірність відмінностей показника досліджуваної групи на візиті 3 та показника групи контролю;
- 3  $p_3$  – ймовірність відмінностей показника досліджуваної групи на візиті 3 та показника групи контролю;
- 4  $\chi^2$  – Хі-квадрат критерію Фрідмана.



У результаті проведеного аналізу вмісту гемоглобіну було визначено, що його вміст у хворих групи А збільшився на візиті 2, але на візиті 3 було відзначено зниження його вмісту незалежно від статі хворих. Дослідження вмісту гепсидину та С-РП у пацієнтів цієї групи показало достовірні зміни упродовж усього періоду лікування, але детальне вивчення результатів засвідчило тимчасове зниження їх умісту на візиті 2 і збільшення – на візиті 3. Необхідно зауважити, що вміст гемоглобіну залишався достовірно нижчим, а вміст гепсидину та С-РП – вищим порівняно з групою контролю.

Згідно з аналізом лабораторних показників у хворих групи В засвідчив, що динаміка їх змін була аналогічною з лабораторними показниками пацієнтів групи А. Детальний аналіз умісту феритину та СЗ у хворих групи В подано у таблиці 5.9.

Таблиця 5.9 – Динаміка змін вмісту феритину та сироваткового заліза у хворих групи В під час лікування

Показник		Візит 1	Візит 2	Візит 3	Група контролю
Феритин, мкг/л	ч	442,52±18,27	373,67±30,30	399,42±29,0	262,02±3,38
		$\chi^2 = 20,66; p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$			
	ж	213,6 ± 18,34	166,5 ± 5,12	184,38±5,70	104,99±1,51
		$\chi^2 = 14,25; p_1 = 0,001; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$			
СЗ, мкмоль/л		11,58±0,97	12,78 ± 0,85	11,44 ± 2,73	21,64±0,39
	$\chi^2 = 15,7; p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$				

Примітки:

- 1  $p_1$  – ймовірність відмінностей показників упродовж усього періоду лікування;
- 2  $p_2$  – ймовірність відмінностей показника досліджуваної групи на візиті 1 та показника групи контролю;
- 3  $p_3$  – ймовірність відмінностей показника досліджуваної групи на візиті 3 та показника групи контролю;
- 4  $\chi^2$  – Хі-квадрат критерію Фрідмана.

Як демонструє таблиця 5.9, вміст феритину знизився на 2-му візиті та підвищився – на 3-му. Необхідно зазначити, що виявлені зміни були статистично значущими та не мали відмінностей залежно від статі. Аналіз вмісту СЗ хворих групи В засвідчив достовірні зміни упродовж усього

періоду спостереження, а саме збільшення його вмісту на візиті 2 та зменшення після закінчення лікування, що може свідчити про недостатню ефективність лікування, призначеного цій групі хворих.

Ми провели оцінювання вмісту гемоглобіну, гепсидину і С-РП у хворих групи В на 1-му, 8-му та 36-ту доби. Результати подано в таблиці 5.10.

Таблиця 5.10 – Вміст гемоглобіну, гепсидину та С-реактивного протеїну у хворих групи В залежно від тривалості лікування

Показник		Візит 1	Візит 2	Візит 3	Група контролю
Гемогло- бін, г/л	ч	104,92±2,84	111,33±0,98	109,33±4,86	143,89±1,44
		$\chi^2 = 16,56; p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$			
	ж	103,13±2,9	111,75±0,88	107,62±2,19	130,8±0,77
		$\chi^2 = 12,96; p_1 = 0,002; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$			
Гепсидин, нг/дл		31,94±1,8	24,51±0,68	27,45±2,81	13,62±2,29
		$\chi^2 = 34,3; p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$			
С-РП, мг/дл		2,94±0,31	2,04±0,11	2,86±0,13	0,467±0,14
		$\chi^2 = 30,9; p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$			

Примітки:

- 1  $p_1$  – ймовірність відмінностей показників упродовж усього періоду лікування;
- 2  $p_2$  – ймовірність відмінностей показника досліджуваної групи на візиті 1 та показника групи контролю;
- 3  $p_3$  – ймовірність відмінностей показника досліджуваної групи на візиті 3 та показника групи контролю;
- 4  $\chi^2$  – Хі-квадрат критерію Фрідмана

Отже, вміст гемоглобіну мав достовірні відмінності упродовж усього періоду лікування, але детальний розгляд показників демонструє збільшення його вмісту на 2-му візиті та зменшення – на 3-му, що свідчить про відсутність належної ефективності лікування препаратами  $Fe^{2+}$ . Отже, в результаті лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ 100 мг сахарозного комплексу гідроксиду заліза (ІІІ) внутрішньовенно (Суфер) тричі на тиждень упродовж 4 тижнів у поєднанні з базисною терапією адекватне (20 г/л упродовж 21-ї доби [146]) збільшення вмісту гемоглобіну як у жінок, так і в чоловіків було відсутнє.

Аналіз умісту гепсидину та С-РП у хворих групи В засвідчив такі достовірні зміни цих показників: на 2-му візиті вміст гепсидину та С-РП зменшився, а на 3-му – збільшився.

Таким чином, хворі групи В не продемонстрували лабораторної відповіді на призначене лікування. Зокрема, вміст гемоглобіну та СЗ достовірно збільшився на 2-му візиті та зменшився – на 3-му, що можна пояснити синхронними змінами концентрації маркерів запалення – зменшенням вмісту феритину і С-РП на 2-му візиті та їх збільшенням на 3-му візиті, а також вмістом гепсидину, що відіграє ключову роль у патогенезі АХЗ, вміст якого також знизився на 2-му візиті та підвищився – на 3-му.

Отже, вищезазначені показники підвищеного вмісту гепсидину та С-РП можуть свідчити про персистування запального процесу. Зважаючи на те, що гепсидин та С-РП були вищими за показники групи контролю, а, відповідно, вміст гемоглобіну – нижчим, вищезазначені результати можуть свідчити про недостатню ефективність обраних схем лікування для пацієнтів груп А та В.

Ми проаналізували вміст феритину та СЗ у хворих групи С на 1-му, 2-му і 3-му візитах. Результати подано в таблиці 5.11.

Таблиця 5.11 – Динаміка змін вмісту феритину та сироваткового заліза у хворих групи С залежно від тривалості лікування

Показник		Візит 1	Візит 2	Візит 3	Група контролю
Феритин, мкг/л	ч	463,76±9,24	404,33±7,6	351,17±9,25	262,02±3,38
		$\chi^2 = 14,00; p_1 = 0,001; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$			
	ж	195,90±15,38	187,76±18,44	131,33±7,76	104,99±1,51
		$\chi^2 = 6,5; p_1 = 0,039; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$			
СЗ, мкмоль/л		10,92±0,61	12,98±0,96	18,27±0,56	18,27±0,56
	$\chi^2 = 20,00; p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$				

Примітки:

- 1  $p_1$  – ймовірність відмінностей показників упродовж усього періоду лікування;
- 2  $p_2$  – ймовірність відмінностей показника досліджуваної групи на візиті 1 та показника групи контролю;
- 3  $p_3$  – ймовірність відмінностей показника досліджуваної групи на візиті 3 та показника групи контролю;
- 4  $\chi^2$  – Хі-квадрат критерію Фрідмана

У хворих чоловіків та жінок групи С було виявлено достовірно високий вміст феритину до початку лікування, що відрізнявся від порівняльної групи, який ймовірно змінювався під впливом отримуваної терапії. Зокрема, він достовірно знижувався в чоловіків і жінок упродовж усього періоду

лікування (рис. 5.1), що може свідчити про ефективність призначеної терапії. Вміст СЗ збільшувався упродовж усього періоду лікування, що свідчить про наявність достатнього вмісту вільноциркулюючого заліза, яке може бути використане для утворення гемоглобіну. Необхідно зазначити, що вміст феритину та СЗ у хворих усіх груп незалежно від статі не досягнув показників групи контролю.

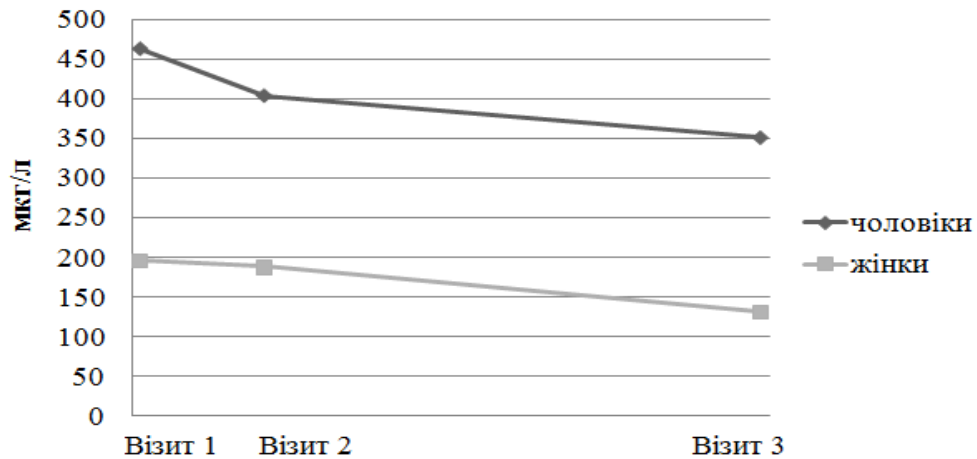


Рисунок 5.1 – Динаміка змін вмісту феритину у хворих групи С відповідно до тривалості лікування

Ми провели порівняльний аналіз умісту феритину та СЗ у хворих трьох груп через 3 місяці. Детально одержані результати наведено в таблиці 5.12.

Таблиця 5.12 – Вміст феритину та сироваткового заліза у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень після проведеного лікування

Показник		Групи		
		A, n = 20	B, n = 20	C, n = 10
Феритин, мкг/л	ч	409,38±4,8	399,42±29,0	351,17±9,25
		p <sub>1</sub> = 0,603; p <sub>2</sub> = 0,011; p <sub>3</sub> < 0,001;		
	ж	185,57±12,76	184,38±5,70	131,33±7,76
		p <sub>1</sub> = 0,384; p <sub>2</sub> = 0,006; p <sub>3</sub> = 0,014		
СЗ, мкмоль/л		10,83±2,04	11,44 ± 2,73	18,27±0,56
	p <sub>1</sub> = 0,828; p <sub>2</sub> < 0,001; p <sub>3</sub> < 0,001			

Примітки:

- 1 p<sub>1</sub> – ймовірність відмінностей показників хворих груп А та В;
- 2 p<sub>2</sub> – ймовірність відмінностей показників хворих груп В та С;
- 3 p<sub>3</sub> – ймовірність відмінностей показників хворих груп А та С.

Необхідно зазначити, що під час порівняння вмісту феритину та СЗ хворих груп А та В не було виявлено достовірних відмінностей, у той час як у хворих групи С вміст феритину був достовірно нижчим (в усіх  $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами груп А та В незалежно від статі, а вміст СЗ був достовірно вищим порівняно з пацієнтами груп В та С ( $p < 0,001$  та  $p = 0,001$ ).

Аналізуючи показники хворих групи С, необхідно зазначити, що двоє хворих (16,6 %) вибули з дослідження через 2 тижні лікування, що було обумовлено небажанням пацієнтів продовжувати участь у дослідженні, а також появою осалгій, які пацієнти пов'язували з початком лікування ЕПО.

У результаті проведеного дослідження було з'ясовано, що лікування хворих на ХОЗЛ та АХЗ базисними препаратами в поєднанні із сахарозним комплексом гідроксиду заліза (ІІІ) та рекомбінантним ЕПО людини привело до достовірного збільшення вмісту гемоглобіну незалежно від статі та ймовірного зниження вмісту гепсидину та С-РП (табл. 5.13).

Таблиця 5.13 – Вміст гемоглобіну, гепсидину та С-реактивного протеїну у хворих групи С залежно від тривалості лікування

Показник	Візит 1	Візит 2	Візит 3	Група контролю	
Гемоглобін, г/л	ч	105,43±2,69	114,86±1,06	123,85±6,7	143,89±1,44
		$\chi^2 = 14,0; p_1 = 0,001; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$			
	ж	106,0±3,6	112,67±1,52	125,66±1,52	130,8±0,77
		$\chi^2 = 6,0; p_1 = 0,05; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$			
Гепсидин, нг/дл	32,14±1,16	25,17±0,79	22,55±2,64	13,62±2,29	
	$\chi^2 = 15,8; p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$				
С-РП, мг/дл	2,95±0,25	2,08±0,18	1,89±0,12	0,467±0,14	
	$\chi^2 = 20,0; p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$				

Примітки:

- 1  $p_1$  – ймовірність відмінностей показників упродовж усього періоду лікування.
- 2  $p_2$  – ймовірність відмінностей показника досліджуваної групи на візиті 1 та показника групи контролю.
- 3  $p_3$  – ймовірність відмінностей показника досліджуваної групи на візиті 3 та показника групи контролю.
- 4  $\chi^2$  – Хі-квадрат критерію Фрідмана

Було встановлено, що в чоловіків групи С вміст гемоглобіну достовірно ( $p = 0,001$ ) зростав упродовж усього терміну лікування, а у хворих

жінок С групи спостерігалася надійна тенденція ( $p = 0,05$ ) до зростання його вмісту. Вміст маркерів запалення, таких як гепсидин та С-РП, що є ключовими в патогенезі розвитку АХЗ, зменшувався упродовж усього періоду лікування. Потрібно зазначити, що гепсидин є основним гормоном, що регулює метаболізм заліза шляхом контролю всмоктування заліза в тонкому кишківнику та його використання з депо і таким чином відіграє ключову роль у патогенезі АХЗ [41, 110, 146, 223]. Виявлені зміни лабораторних показників у групі С щодо збільшення вмісту гемоглобіну на фоні зменшення концентрації гепсидину та зниження вмісту гемоглобіну поряд із збільшенням умісту гепсидину в пацієнтів груп А та В є підтвердженням існуючої думки про роль гепсидину в патогенезі АХЗ.

З метою узагальнення одержаних результатів щодо лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ наведемо графічне зображення, що демонструє динаміку вмісту гемоглобіну залежно від статі хворих обстежених груп (рис. 5.2).

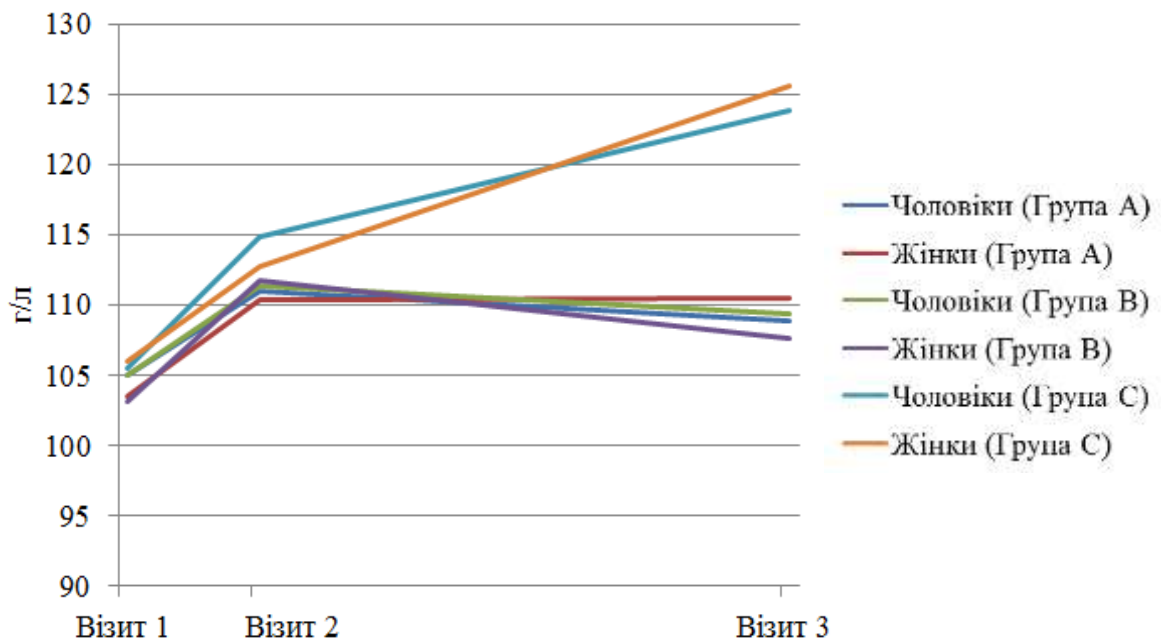


Рисунок 5.2 – Вміст гемоглобіну у хворих груп А, В та С упродовж лікування залежно від гендерних особливостей

Як демонструє рисунок 5.2, збільшення вмісту гемоглобіну упродовж усього періоду лікування відбувалося лише у хворих, що додатково до

основного базисного лікування отримували сахарозний комплекс гідроксиду заліза (III) внутрішньовенно та ЕПО підшкірно. Пацієнти інших груп, які отримували монотерапію у вигляді перорального або парентерального заліза для лікування АХЗ мали збільшення вмісту гемоглобіну лише на візиті 2 та зменшення його вмісту – на візиті 3. Це вказує на недостатню ефективність обраних схем лікування.

Аналізуючи показники гемоглобіну хворих А – С груп на візиті 3, було виявлено, що пацієнти групи С мали ймовірно вищий вміст гемоглобіну порівняно з хворими груп А ( $p < 0,001$  для чоловіків та  $p = 0,016$  для жінок) і В ( $p = 0,002$  для чоловіків та  $p = 0,014$  для жінок). Необхідно відзначити, що зростання вмісту гемоглобіну в пацієнтів груп А та В відбувалося на фоні тимчасового пригнічення активності запального процесу в результаті активного лікування загострення ХОЗЛ, що й може бути поясненням позитивних змін умісту гемоглобіну на візиті 2.

Грунтуючись на рекомендаціях, наведених в уніфікованому клінічному протоколі первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» № 709 від 02.11.2015 року, оцінювання ефективності лікування анемії проводили шляхом визначення наявності зростання вмісту гемоглобіну на 20 г/л або більше упродовж 21-ї доби від початку лікування препаратами  $Fe^{2+}$ . Як бачимо з рисунка 5.2, вищезазначена ефективність може бути оцінена позитивно лише в чоловіків і жінок групи С, які отримували, крім базисного лікування, сахарозний комплекс гідроксиду заліза (III) внутрішньовенно та ЕПО підшкірно.

Для оцінювання ефективності призначених схем лікування було проведено аналіз та порівняння вмісту С-РП і гепсидину в досліджуваних групах упродовж усього періоду лікування (рис. 5.3 та 5.4).

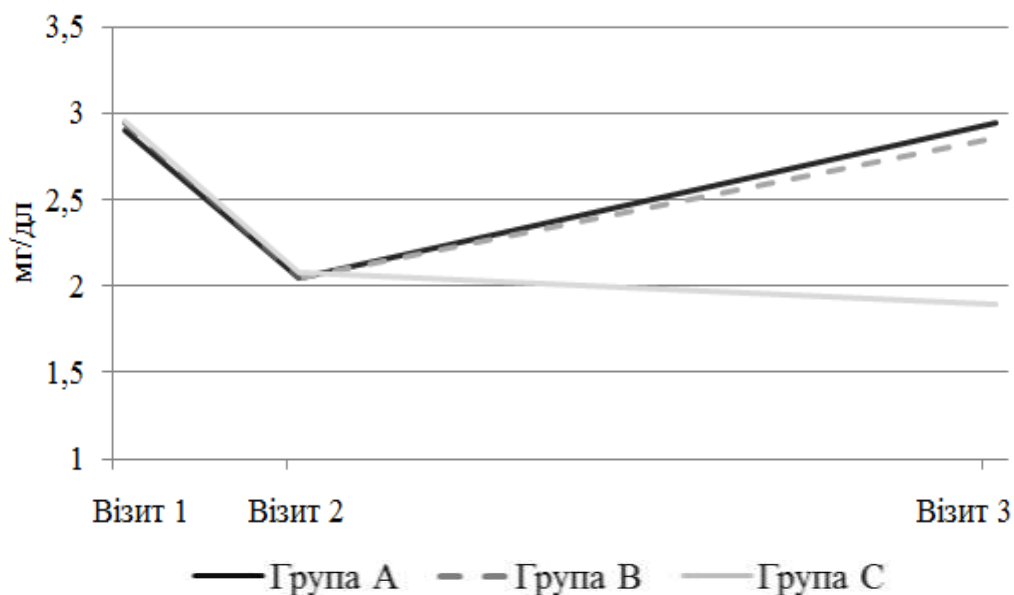


Рисунок 5.3 – Вміст С-реактивного протеїну у хворих груп А, В та С упродовж усього періоду лікування

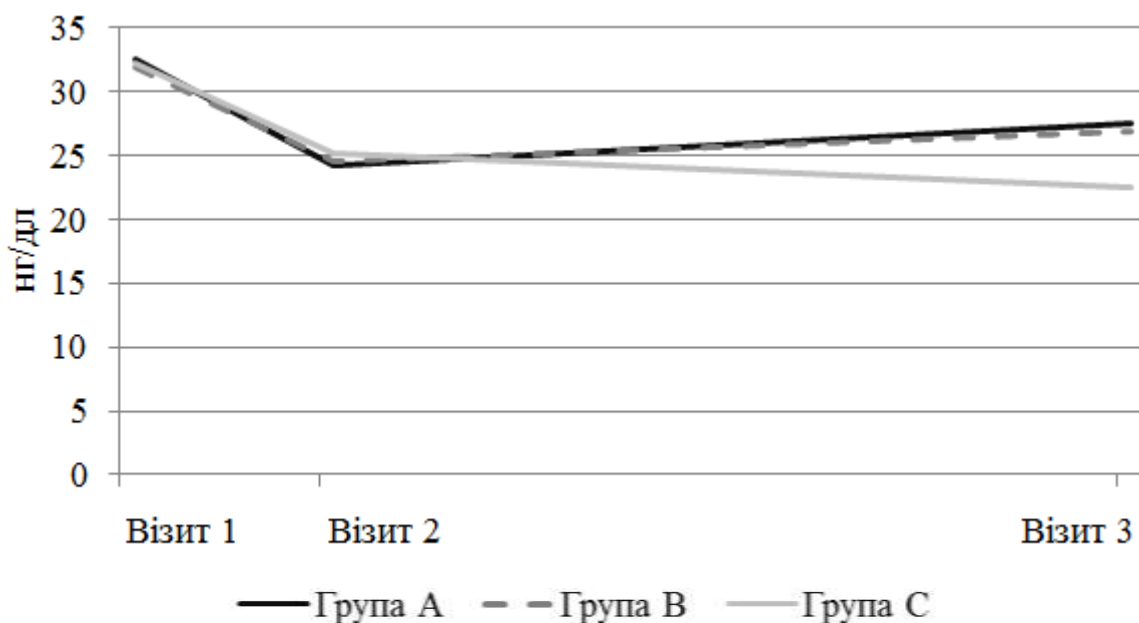


Рисунок 5.4 – Вміст гепсидину у хворих груп А, В та С упродовж усього періоду лікування

Отже, гепсидин та С-РП є інформативними маркерами оцінювання активності запального процесу, а отже, й розвитку АХЗ у хворих на ХОЗЛ [35], результати нашого дослідження показали, що вміст гепсидину та С-РП зменшувався упродовж усього періоду лікування хворих групи С. На противагу даним, одержаним у пацієнтів групи С, вміст С-РП та гепсидину у хворих груп А



і В зменшувався лише на візиті 2, а на візиті 3 відбувалися відновлення підвищеного рівня С-РП та персистування запального процесу і, як наслідок, відновлення високого вмісту гепсидину.

Доцільним було проведення аналізу показників гепсидину та С-РП у хворих трьох груп після закінчення лікування. Результати проведеного статистичного аналізу наведені в таблиці 5.14.

Як бачимо з таблиці 5.14, вміст гепсидину та С-РП був достовірно нижчим у групи хворих, які отримували сахарозний комплекс гідроксиду заліза (ІІІ) внутрішньовенно та ЕПО підшкірно, порівняно з пацієнтами інших груп. Достовірні відмінності щодо вмісту гепсидину хворих груп А та В були відсутні, у той час як уміст С-РП залишався достовірно вищим у хворих групи А порівняно з пацієнтами груп В і С.

Таблиця 5.14 – Вміст гепсидину та С-реактивного протеїну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень після проведеного лікування

Показник	Групи		
	А, n = 20	В, n = 20	С, n = 10
Гепсидин, нг/дл	27,56±1,10	27,45±2,81	22,55±2,64
	p <sub>1</sub> = 0,946;	p <sub>2</sub> < 0,001;	p <sub>3</sub> < 0,001
С-РП, мг/дл	2,94±0,06	2,86±0,13	1,89±0,12
	p <sub>1</sub> = 0,009;	p <sub>2</sub> < 0,001;	p <sub>3</sub> < 0,001

Примітки:

- 1 p<sub>1</sub> – ймовірність відмінностей показників хворих груп А та В;
- 2 p<sub>2</sub> – ймовірність відмінностей показників хворих груп В та С;
- 3 p<sub>3</sub> – ймовірність відмінностей показників хворих груп А та С

Одержані результати демонструють неефективність призначених схем лікування АХЗ в пацієнтів груп А та В, що супроводжується високим умістом гострофазового білка феритину і збереженням на підвищеному рівні С-РП і, як наслідок, високим вмістом основного залізорегулювального протеїну гепсидину, Це призводить до відсутності позитивних змін щодо вмісту гемоглобіну, у той час як ефективність лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ із використанням комбінації препаратів ЕПО та заліза можна пояснити не лише основною –

еритропоезстимулювальною функцією ЕПО, а й імовірним плейотропним, а саме протизапальним, ефектом ЕПО. Матеріали даного розділу опубліковано у наукових працях [9, 13, 23, 172, 173].

## РОЗДІЛ 6. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

ХОЗЛ характеризується персистивним обмеженням швидкості повітряного потоку, тяжкість якого зазвичай наростає, та спричинене хронічною запальною відповіддю легень на вплив токсичних частинок або газів [132]. Сучасні дослідження засвідчують на нові дані щодо розвитку й особливостей перебігу ХОЗЛ. Зокрема, науковці виділяють ряд клініко-лабораторних проявів, які спочатку важко було пов'язати з основним захворюванням, і вони зазвичай трактувалися як коморбідність. Однак у результаті низки досліджень стало зрозумілим, що між ними існують патогенетичні зв'язки. Як наслідок, більшість таких клініко-лабораторних синдромів на сьогодні інтерпретуються як системні прояви ХОЗЛ [38, 42, 141, 160]. Зокрема, вже у 2014 р. в глобальній стратегії з лікування та профілактики ХОЗЛ [131] провідні фахівці зазначали, що патологія серцево-судинної системи, опорно-рухового апарату, цукровий діабет та інші супутні захворювання можуть бути пов'язаними з ХОЗЛ та негативно впливати на результати тесту оцінки ХОЗЛ. Зазначено, що саме циркулюючі в крові запальні медіатори можуть сприяти системним проявам ХОЗЛ: втраті м'язової маси та виникненню кахексії, а також провокувати виникнення чи обтяжувати перебіг супутніх захворювань, таких як ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, остеопороз, нормоцитарна анемія, діабет, метаболічний синдром і депресія. Отже, саме запальні медіатори спричинюють системні прояви ХОЗЛ, до числа яких входить і АХЗ [160, 211, 213, 215, 263, 265]. Ці висновки підтверджуються у результатами епідеміологічних досліджень, які свідчать, що в 17–24 % хворих на ХОЗЛ спостерігається анемія та лише в 6–10 % – поліцитемія [121, 224].

Необхідно зазначити, що існує незначна кількість досліджень, за допомогою яких вивчали етіологію анемії у хворих на ХОЗЛ. Автори припускають [75, 121], що за умови детального вивчення анамнезу та

супутніх патологічних станів стає можливим виключення потенційних хворих на ЗДА, а в решти хворих на ХОЗЛ анемія може вважатися АХЗ.

Патогенез цієї анемії є недостатньо зрозумілим, але існує низка досліджень, що підтверджують вплив прозапальних цитокінів на гомеостаз заліза, вміст гемоглобіну та чутливість кісткового мозку до ЕПО [114, 140, 146, 212]. Установлено, що роль універсального гуморального регулятора метаболізму заліза відіграє гепсидин, гіперпродукція якого відбувається під дією прозапальних цитокінів, а також білків гострої фази [146, 160].

Зазвичай АХЗ характеризується як нормоцитарна та нормохромна, але іноді й мікроцитарна [189, 231, 263], тому диференціальна діагностика АХЗ насамперед повинна виключати ЗДА. Рутинну діагностику АХЗ зазвичай проводять за допомогою виявлення високого вмісту заліза в депо, що є можливим завдяки оцінюванню вмісту феритину та виявленню рТФР у межах референтних значень, додатковими критеріями може бути низький вміст СЗ, трансферину та ЗЗЗЗ [3]. Зазвичай низький вміст феритину у хворих з анемією свідчить про потребу лікування препаратами заліза, а його високий вміст або вміст у межах референтних значень інтерпретувати складніше, оскільки феритин є гострофазовим білком і реагує на запальні процеси в організмі [71]. Загалом АХЗ є багатофакторним захворюванням, що зумовлює її наявність за низки патологій та пояснює труднощі, які виникають під час встановлення остаточного діагнозу. Вищезазначені дані свідчать про те, що дослідження обміну заліза у хворих на ХОЗЛ з АХЗ є фрагментарними та потребують подальшого детального вивчення.

Таким чином, актуальними сучасними проблемами медицини є проведення клінічних наукових досліджень щодо вивчення особливостей патогенезу АХЗ у хворих на ХОЗЛ, а також визначення переліку необхідних лабораторних досліджень для розроблення диференціально-діагностичних критеріїв різних варіантів анемії у хворих на ХОЗЛ з урахуванням провідного патогенетичного механізму для створення оптимального підходу до вибору

лікування. Тому метою нашої роботи було вдосконалити диференціальну діагностику анемії та обґрунтувати оптимізацію лікування АХЗ.

Дослідження було проведено на базі пульмонологічного відділення Комунального закладу Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня» та терапевтичного відділенні Комунального закладу Сумської міської ради «Сумська міська клінічна лікарня № 4» в період 2016 – 2017 рр. Дослідження було виконано у два етапи: перший етап було присвячено дослідженню лабораторних та клінічних особливостей перебігу ХОЗЛ за наявності АХЗ; другий – визначенню ефективних схем лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ. До 1-го етапу дослідження було включено 202 хворих на ХОЗЛ у стадії загострення, які відповідали критеріям включення зазначеним на с. 56. Для проведення 2-го етапу дослідження, з метою одержання достовірних результатів та адекватного оцінювання клініко-лабораторної ефективності лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ було обстежено 120 хворих на ХОЗЛ у стадії загострення (які відповідали вищезазначеним критеріям включення та виключення), з яких у 21 пацієнта було верифіковано АХЗ (вмісту гемоглобіну нижче за референтні значення (120 г/л для жінок та 130 г/л для чоловіків) та вміст рТФР у межах референтних значень (8,7–27,1 нмоль/л), проте лише 19 пацієнтів з АХЗ погодилося взяти участь у дослідженні щодо корекції лікування виявленої у них анемії. Таким чином, у дослідженні з вивчення ефективності лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ прийняло участь 52 пацієнти.

Діагностику і лікування ХОЗЛ здійснювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень» МОЗ України № 555 від 27.06.2013 року та рекомендаціями GOLD 2014 р. Діагностику анемії проводили за допомогою уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» № 709 від 02.11.2015 року і рекомендацій ВООЗ на підставі анамнезу,

клінічних симптомів, результатів лабораторного та інструментального досліджень.

До групи контролю входили 62 практично здорові особи, які не мали в анамнезі симптомів ХОЗЛ або іншого легеневого захворювання, симптомів кровотечі, встановленого діагнозу анемії (мегалобластної, апластичної, гемолітичної), не палили.

Усім обстеженим пацієнтам проводили загальноклінічні, лабораторні (дослідження показників обміну заліза, визначення вмісту гепсидину, рТФР та С-РП) й інструментальні дослідження.

Відомо, що рТФР є інтактними до впливу супутньої патології та запалення, а їх уміст збільшується лише за умови наявності істинного дефіциту заліза, тобто ЗДА [26, 188, 265]. Тому з метою проведення диференціальної діагностики анемії у хворих на ХОЗЛ було визначено вміст рТФР. Діагноз АХЗ встановлювали в разі виявлення вмісту рТФР у межах референтних значень, ЗДА – вмісту рТФР вище від референтних значень. Визначення вмісту ЕПО проводили всім хворим на ХОЗЛ з АХЗ, 10 пацієнтам із ЗДА та 62 особам із порівняльної групи. Рівень диспное визначали за допомогою шкали mMRC, а вираженість симптомів ХОЗЛ – за допомогою тесту САТ. Було проведено оцінювання клінічних симптомів ХОЗЛ та АХЗ, визначено ступінь обструкції за GOLD, а також з'ясовано частоту загострень за останній рік.

Серед 202 хворих на ХОЗЛ було 129 (63,9 %) чоловіків та 73 (36,1 %) жінки. Згідно з рекомендаціями GOLD, що передбачають визначення груп хворих А, В, С, D, до групи А увійшло 30 (14,9 %) хворих; до групи В – 91 (45,0 %) пацієнт; до групи С – 78 (36,6 %) пацієнтів; до групи D – 3 (1,5 %) хворих (у зв'язку з малою чисельністю були виключені із подальшого описового статистичного аналізу). Розподіл хворих за ступенем обструкції проводили відповідно до класифікації, наведеної у міжнародній програмі GOLD 2014 р. Згідно з цією класифікацією I ступінь обструкції за GOLD (ОФВ<sub>1</sub> ≥ 80 %) діагностовано в 37 (18,3 %) пацієнтів, II (ОФВ<sub>1</sub> 50–79 %) – у

85 (42,1 %) пацієнтів, III (ОФВ<sub>1</sub> 30–49 %) – у 79 (39,1 %) пацієнтів, та IV (ОФВ<sub>1</sub> ≤ 30 %) – в 1 (0,5 %) пацієнта (у зв'язку з малою чисельністю був виключен із подальшого описового статистичного аналізу).

Проаналізувавши дані клінічного аналізу крові обстежених хворих, ми встановили, що анемія спостерігалася в 46 (22,8 %) пацієнтів, у той час як еритроцитоз – у 12 (5,9 %) хворих, що співзвучно з результатами досліджень інших авторів [47, 134, 212, 214], які визначали анемію у 12,6–21,0 % хворих на ХОЗЛ. З метою дослідження клінічних особливостей перебігу ХОЗЛ залежно від умісту еритроцитів та гемоглобіну хворі були поділені на такі групи: 144 хворих без анемії, 46 хворих з анемією, 12 хворих з еритроцитозом. Аналіз супутньої патології всіх хворих на ХОЗЛ засвідчив, що 35,4 % хворих мали артеріальну гіпертензію, в 64,6 % хворих артеріальний тиск був у межах норми. Стабільна стенокардія напруження I–II ФК була виявлена у 9,4 % хворих, хронічна серцева недостатність I стадії – у 21,7 %, та II стадії – в 13,7 %, хронічний холецистит – у 5,94 %, жовчнокам'яна хвороба – у 2,47 %, сечокам'яна хвороба – в 5,9 %, цукровий діабет 2-го типу – у 2,97 %, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба – в 3,46 %, хронічний неатрофічний гастрит – у 3,46 %, хронічний гастродуоденіт – у 3,96 %, виразкова хвороба шлунка – в 0,99 %, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки – в 1,48 %, панкреатит – у 0,99 %.

У результаті детального аналізу анамнезу 46 хворих на ХОЗЛ з анемією, об'єктивного обстеження та результатів лабораторних обстежень у 13 (6,5 %) хворих було діагностовано ЗДА та встановлено її ймовірну причину, а саме в 5 хворих діагностовано хронічний неатрофічний гастрит, у 4 – хронічний гастродуоденіт, у 2 – виразкову хворобу шлунка, в 1 – виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, і в 1 – хронічний гастродуоденіт і хронічний панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю. Базуючись на даних анамнезу, а також оцінювання вмісту еритроцитів, гемоглобіну, показників еритроцитарних індексів та рТФР, було виділено хворих на ХОЗЛ з АХЗ і ЗДА. Таким чином, нами було одержано чотири досліджувані

групи: 1-ша група – 144 хворих на ХОЗЛ без анемії, 2-га група – 33 хворих на ХОЗЛ з АХЗ, 3-тя група – 12 хворих на ХОЗЛ з еритроцитозом, 4-та група – 13 хворих із ЗДА.

Існує небагато досліджень, сфокусованих на верифікації типу анемії у хворих на ХОЗЛ. Так, в одному з досліджень автори виявили, що АХЗ у хворих на ХОЗЛ, спостерігається у 70 % випадків, інші 30 % мали дефіцит заліза [121]. Наші результати є співзвучними із результатами досліджень інших авторів, а саме Fidan A. і John M. [121, 211], які виявили анемію у 18 – 23,1 % хворих на ХОЗЛ. Boutou A. et al. (2011) у своєму дослідженні з'ясували, що АХЗ у хворих на ХОЗЛ зустрічається у 10,24 % пацієнтів та є легкого ступеня тяжкості [75].

Було виявлено низький вміст MCV, MCH, MCHC та КП у хворих на ЗДА, що свідчить про мікроцитарний і гіпохромний характер анемії цієї групи хворих. Виявлені рівні MCH, MCHC та КП у хворих на АХЗ свідчать про нормохромний характер анемії, а виявлений рівень MCV дає підстави вважати анемію цієї групи нормоцитарною. Ці результати є співзвучними з результатами досліджень інших авторів, які виявили нормоцитарний та нормохромний характер АХЗ [232, 263].

Аналіз показників обміну заліза засвідчив, що хворі на ХОЗЛ із ЗДА мали достовірно нижчий вміст СЗ та феритину, а вміст ЗЗЗЗ, НЗЗЗ і трансферину у цій групі хворих виявився вищим порівняно з таким у хворих на ХОЗЛ без анемії, з АХЗ та еритроцитозом. Було виявлено, що в групі хворих на ХОЗЛ з АХЗ вміст СЗ був достовірно нижчим порівняно з хворими без анемії та з еритроцитозом і достовірно вищим порівняно з хворими із ЗДА, але в той самий час він перебував у межах референтних значень. Необхідно зазначити, що низький вміст ЗЗЗЗ, НЗЗЗ і трансферину одночасно з високим умістом феритину було виявлено в групі хворих на ХОЗЛ з АХЗ. Ці результати є співзвучними з результатами S. Parveen et al. (2014), які виявили низький вміст СЗ, ЗЗЗЗ та зниження насичення трансферину залізом у хворих на ХОЗЛ з анемією [212]. Одержані дані



свідчать про дефіцит вільного (циркулюючого) або активного заліза, що, очевидно, є пов'язаним із блокуванням виходу заліза з депо та може призводити до підвищення вмісту феритину в сироватці крові. Виявлений низький вміст трансферину може бути обумовлений тим, що трансферин є «негативним білком» гострої фази [165], а підвищений вміст феритину можна пояснити його здатністю реагувати на запальний процес як білок гострої фази [36, 105].

Необхідно відзначити, що феритин є маркером запалення, а також виконує функцію депонування заліза в розчинній формі, цим можна пояснити його високий вміст у хворих на ХОЗЛ з АХЗ. Ці дані доповнюють результати інших авторів, які виявили, що такі цитокіни, як ІЛ-10 та ІЛ-1 $\beta$ , сприяють підвищенню вмісту феритину [36, 105, 155].

З метою з'ясування частоти анемії залежно від ступеня обструкції було проведено аналіз розподілу всіх хворих на ХОЗЛ залежно від показників гемограми, вмісту рТФР та ступеня обструкції за GOLD. Було виявлено, що АХЗ трапляється у хворих на ХОЗЛ з II–IV ступенями обструкції за GOLD і не трапляється у хворих на ХОЗЛ з I ступенем. АХЗ зустрічається в 9,5 % хворих з II ступенем, у 30,0 % – з III ступенем, та в 100,0 % – з IV ступенем. Отже, частота АХЗ зростає відповідно до ступеня обструкції, що є співзвучним із результатами дослідження А. Fidan et al. [121], які спостерігали зростання частоти анемії в міру наростання ступеня обструкції.

Нами було встановлено, що зі зростанням ступеня обструкції достовірно посилюється диспное та погіршується статус здоров'я хворих на ХОЗЛ з АХЗ. Хворі на ХОЗЛ з АХЗ мали достовірно нижчий рівень ОФВ<sub>1</sub> порівняно з такими в пацієнтів без анемії, із ЗДА та еритроцитозом. Наші дані є співзвучними з результатами дослідження С. Cote et al. [134], які засвідчують більш тяжкий перебіг ХОЗЛ у хворих з анемією.

З метою комплексного аналізу клінічного перебігу ХОЗЛ та АХЗ було проведено опитування хворих щодо наявності/відсутності таких симптомів:

кашлю, задишки, харкотиння, хрипів, відчуття стиснення в грудях, слабкості, головного болю, запаморочення, зниження апетиту, блідості й тахікардії.

Детальний аналіз одержаних результатів засвідчує, що у хворих 2-ї групи спостерігалися кашель, задишка та дифузні хрипи ймовірно частіше ( $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами інших груп, достовірно частіше відзначалася наявність виділення харкотиння порівняно з пацієнтами 3-ї та 4-ї груп ( $p < 0,05$ ). Дослідження відчуття стиснення в грудях показало нам, що хворі 2-ї групи мали цей симптом достовірно частіше порівняно з пацієнтами 1-ї та 3-ї груп ( $p < 0,05$ ). Грунтуючись на одержаних результатах, можна стверджувати, що наявність АХЗ у хворих на ХОЗЛ погіршує перебіг основного захворювання, а саме збільшує частоту основних симптомів, що є співзвучним з одержаними результатами опитувальника САТ.

Дослідження частоти основних клінічних симптомів анемії у хворих на ХОЗЛ показало, що пацієнти з ХОЗЛ та анемією (АХЗ або ЗДА) на відміну від пацієнтів без анемії та з еритроцитозом імовірно частіше спостерігали такі симптоми, як слабкість, зниження апетиту, блідість і тахікардію ( $p < 0,05$ ), а наявність головного болю достовірно частіше відзначали пацієнти з АХЗ порівняно з хворими без анемії, з еритроцитозом та ЗДА ( $p < 0,05$ ).

Одержані результати є співзвучними з результатами А. Boutou, А. Chambellan та G. Jian [75, 149, 214], які встановили негативний вплив анемії на диспное, фізичну активність і виражність симптомів ХОЗЛ.

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що частота АХЗ зростає відповідно до тяжкості основного захворювання, а частота загострень є ймовірно вищою у хворих на ХОЗЛ порівняно з пацієнтами без анемії, з еритроцитозом та ЗДА. Отже, наявність АХЗ у хворих на ХОЗЛ підвищує ризик виникнення несприятливих подій та загострень у майбутньому.

Згідно з аналізом умісту маркерів запалення, високий вміст С-РП та гепсидину, виявлений в досліджуваних хворих на ХОЗЛ з АХЗ, який був достовірно вищим порівняно з хворими без анемії, з еритроцитозом та ЗДА, а також пацієнтами групи контролю. Підвищений вміст С-РП може свідчити про активний і виражений запальний процес у групі хворих на ХОЗЛ з АХЗ, що сприяє гіперпродукції гепсидину – гормону, який відіграє ключову роль у гомеостазі заліза в організмі, підтвердженням цього може бути виявлений негативний кореляційний зв'язок між умістом гепсидину та гемоглобіну ( $r = -0,435$ ;  $p = 0,001$ ). Установлені результати збігаються з результатами А. Elmenyawi et al. (2017), які виявили, що рівні феритину, гепсидину та С-РП достовірно вищі в пацієнтів із хронічною хворобою нирок порівняно з групою контролю [113]. Наші результати співзвучні з результатами німецьких дослідників, які виявили, що у хворих на АХЗ підвищений вміст прогепсидину в сироватці крові пов'язаний зі збільшенням накопичення феритину в моноцитах [159]. Е. Nemeth et al. (2004) довели, що експресія мРНК гепсидину у хворих із бактеріальною інфекцією може підвищуватися в декілька тисяч разів, а вміст гепсидину в сечі – в сотні разів одночасно зі збільшенням умісту сироваткового феритину та ІЛ-6 [146]. Результати нашого дослідження демонструють одночасне збільшення вмісту феритину, С-РП і гепсидину в сироватці крові у пацієнтів, хворих на ХОЗЛ з АХЗ. Наші результати подібні до результатів одержаних у нещодавньому дослідженні, в якому автори виявили негативний кореляційний зв'язок між умістом гемоглобіну і С-РП у пацієнтів із ХОЗЛ, причому в разі зниження рівня гемоглобіну підвищувалася концентрація С-РП [208]. Експериментальне дослідження свідчить про аналогічні зміни, зокрема, дослідження Е. Kemna et al., за допомогою якого доведено, що на 3-тю годину після введення ліпополісахаридів збільшується вміст ІЛ-6, на 6-ту – вміст гепсидину в сечі, на 12-ту – вміст С-РП, а на 22-гу годину вміст СЗ знижується на 12 ммоль/л [254]. Підтверджують інформацію про роль прозапальних цитокінів та гепсидину в розвитку АХЗ результати введення

ІЛ-6 пацієнтам із лімфомою Ходжкіна, що призводило до швидкого збільшення вмісту гепсидину в сечі з його нормалізацією через 24 години. Важливо відзначити, що через 2 години після інфузії відбувалося зниження вмісту СЗ на 34 %, а насичення трансферину – на 33 % [46].

Установлений негативний вплив АХЗ на вираженість клінічних симптомів ХОЗЛ, виражність симптомів ХОЗЛ, частоту загострень зумовлює актуальність вивчення шляхів лікування АХЗ у цієї категорії хворих. Результати інших досліджень дають підстави стверджувати, що корекція анемії приведе до покращання функціонального стану хворих, як це було доведено в дослідженні з хворими на хронічну серцеву недостатність [110], у хворих на ХОЗЛ у період загострення, що потребувало штучної вентиляції легень [226], та хворих на ХОЗЛ із ЗДА [44], але на сьогодні дослідження щодо шляхів лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ практично відсутні.

За наявності достатньої кількості наукових досліджень, присвячених визначенню частоти анемії в разі ХОЗЛ, її патогенетичних аспектів, практично відсутні дослідження щодо шляхів її лікування. Безумовно, кращим лікуванням АХЗ є ефективна протизапальна терапія основного захворювання. На сьогодні існують нові, але експериментальні дані щодо корекції цієї анемії, спрямовані на активність ІЛ-6, гепсидину та феропортину. Перші спостереження, що вказували на ІЛ-6 як потенціальну мішень для АХЗ, були задокументовані в 1993 році. Дослідники спостерігали, що лікування онкологічних хворих ІЛ-6-антитілом впливає на перебіг анемії, зокрема, приводить до збільшення рівня гемоглобіну [70]. На сьогодні вже доведено, що тоцилізумаб – моноклональне антитіло до рецептора ІЛ-6, знижує вміст гепсидину в сироватці крові та збільшує рівень гемоглобіну у хворих із хворобою Кастлемана та ревматоїдним артритом [108, 194, 221]. На етапі розроблення перебувають препарати, що інгібують продукцію гепсидину, блокують його активність та антитіла до феропортину. Дорсоморфін було ідентифіковано як перший

низькомолекулярний інгібітор сигнального шляху BMP/SMAD [107], що є необхідним для запальної індукції гепсидину [159, 206, 250]. Оптимізоване похідне дорсоморфіну LDN-193189 інгібує передавання сигналів BMP/SMAD гепсидину в гепатоцитах, що також стимулює еритропоез та послаблює анемію [138, 206], але основним обмеженням LDN-193189 як інгібітору гепсидину є його широка специфічність, що призводить до небажаних ефектів [74, 166]. За допомогою іншого дослідження доведено, що похідне дорсоморфіну LDN-212854 має вищу селективність, але пригнічує індуковану ІІ-6 експресію гепсидину меншою мірою порівняно з LDN-193189 [102].

Однак експериментальні препарати потребують проведення подальших клінічних досліджень, а застосування базисного лікування основного захворювання, на жаль, не завжди має виражений системний протизапальний ефект, що призводить до розвитку та персистування АХЗ. Отже, це наштовхнуло на пошук альтернативних шляхів корекції анемії. Так, німецькі вчені довели, що введення еритроцитарної маси хворим на ХОЗЛ у період загострення приводить до збільшення показників гемоглобіну та покращання показників функції зовнішнього дихання [226], а науковці зі США виявили підвищення вмісту гемоглобіну й толерантності до фізичних навантажень у результаті лікування хворих на хронічну серцеву недостатність препаратами ЕПО упродовж трьох місяців [110]. Згідно з даними іншого дослідження у хворих на ХОЗЛ з АХЗ відзначалися зменшення диспное, збільшення гемоглобіну, гематокриту, еритроцитів та феритину у відповідь на лікування ЕПО-стимулювальними агентами та внутрішньовенними препаратами заліза [44].

З метою вивчення ефективності лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ усі пацієнти, які були включені до 2-го етапу дослідження були рандомізовані на три підгрупи: А, В та С. Пацієнти всіх груп одержували базисне лікування, а в період лікування загострення (7 діб) їм призначали преднізолон 30 мг (або 4,5 мг дексаметазону), бронхолітики короткої дії – за

потреби, антибактеріальну терапію – за наявності ознак бактеріального загострення ХОЗЛ. Після закінчення лікування загострення пацієнти групи А на додаток отримували 80 мг двовалентного заліза (Тардиферон) двічі на добу упродовж 4 тижнів; В – 100 мг сахарозного комплексу гідроксиду заліза (ІІІ) внутрішньовенно тричі на тиждень упродовж 4 тижнів; С групи – 100 мг сахарозного комплексу гідроксиду заліза (ІІІ) внутрішньовенно та рекомбінантний ЕПО людини 3 000 МО підшкірно тричі на тиждень упродовж 4 тижнів. У хворих визначали вміст гемоглобіну, сироваткового заліза (СЗ), феритину, гепсидину та С-РП до початку лікування, після закінчення періоду лікування загострення і після закінчення антианемічного лікування; визначали вміст ЕПО на візиті 1. Оцінювання клінічних симптомів ХОЗЛ та АХЗ, визначення вираженості симптомів ХОЗЛ за САТ, а також оцінювання рівня диспное, визначення ОФВ<sub>1</sub> здійснювали на 1-шу та 36-ту доби лікування. Оцінювання хворих щодо ризику виникнення ТГВ і ТЕЛА проводили за шкалами Уельса на візиті 2 та наприкінці кожного тижня лікування ЕПО.

Проведений аналіз умісту ЕПО у пацієнтів з АХЗ та ЗДА засвідчив, що хворі з АХЗ мали достовірно нижчий ( $6,97 \pm 0,49$  мОд/мл;  $p < 0,001$ ) вміст ЕПО порівняно з пацієнтами з ЗДА ( $35,04 \pm 0,92$  мОд/мл) та групи контролю ( $13,65 \pm 1,47$  мОд/мл), а достовірні відмінності його вмісту у хворих А – С груп були відсутні ( $p = 0,979$ ). Детальний аналіз умісту ЕПО в цих групах засвідчив, що у хворих групи А вміст ЕПО, нижчий від референтних значень, був у 35 % пацієнтів, у хворих групи В – у 25 %, серед пацієнтів групи С – у 33 %.

Було визначено, що всі хворі на ХОЗЛ до початку лікування мали високий вміст маркерів запалення, а саме феритину, гепсидину та С-РП, а під впливом призначеної терапії їх вміст знижувався упродовж усього періоду спостереження лише в пацієнтів, які отримували комбіноване лікування внутрішньовенними препаратами заліза та рекомбінантним ЕПО. Ці результати можуть бути підтверджені низкою експериментальних праць,

що свідчать про протизапальний вплив ЕПО, який забезпечується зниженням окиснювального стресу, трансендотеліальної міграції нейтрофілів і мієлопероксидазної активності [191], або зниження ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та трансформуючого фактора росту- $\beta_1$  майже до контрольних рівнів під впливом лікування ЕПО [218]. Результати іншого дослідження демонструють одночасне пригнічення ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  і збільшення протизапального цитокіну – ІЛ-10 – під дією ЕПО [52].

Підвищені показники вмісту феритину, гепсидину та С-РП у пацієнтів груп А і В можуть свідчити про персистування запального процесу у хворих цих груп, а, зважаючи на ключову роль гепсидину в патогенезі АХЗ, – персистування ключового патогенетичного чинника в розвитку АХЗ. Було з'ясовано, що застосування монотерапії залізом, як пероральним, так і парентеральним, не привело до збільшення вмісту гемоглобіну та СЗ упродовж усього періоду спостереження. Одночасно з цим застосування комбінованого лікування з використанням сахарозного комплексу гідроксиду заліза (ІІІ) внутрішньовенно та ЕПО підшкірно привело до збільшення вмісту гемоглобіну та СЗ. Отже, виявлені зміни лабораторних показників групи С щодо зростання вмісту гемоглобіну на фоні зменшення концентрації гепсидину та зниження вмісту гемоглобіну поряд із збільшенням вмісту гепсидину в пацієнтів А та В груп є підтвердженням існуючої думки про ключову роль гепсидину в патогенезі АХЗ.

Дослідження основних клінічних симптомів АХЗ та ХОЗЛ показало, що в пацієнтів А групи достовірно значущі відмінності щодо результату проведеного лікування були відсутні (всі  $p > 0,05$ ), а серед пацієнтів В групи достовірно зменшилася частота виявлення блідості шкірних покривів, тахікардії, хрипів та відчуття стиснення в грудній клітці (всі  $p < 0,05$ ). Найбільш виражене покращання відповідно до клінічної симптоматики спостерігалось в пацієнтів 3С групи, а саме достовірно рідше хворі відзначали наявність слабкості, головного болю, запаморочення, блідості, кашлю, задишки, харкотиння, хрипів та стиснення в грудній клітці, а також у пацієнтів

із тахікардією (всі  $p < 0,05$ ). Ці результати свідчать про виражену клінічну ефективність лікування, застосованого пацієнтам групи С.

Зважаючи на те, що в пацієнтів груп А та В після закінчення курсу лікування результати опитування за САТ та mMRC, частота клінічних симптомів ХОЗЛ та АХЗ, а також усі маркери запалення (феритин, гепсидин та С-РП) залишилися вищими, а вміст гемоглобіну – нижчим за показники групи С, схеми лікування, обрані для А та В груп можна вважати недостатньо ефективними. Очевидно, що саме високий вміст гострофазового білка феритину та збереження на підвищеному рівні С-РП і, як наслідок, високий вміст гепсидину у хворих А та С груп може пояснити неефективністю призначених схем лікування АХЗ, що пов'язано з його основною, залізорегулювальною функцією. Під впливом запальних медіаторів або високої концентрації вільного заліза, гепсидин інгібує феропортин, обмежуючи транспорт заліза у клітину ворсинами тонкої кишки, та блокує вихід заліза з макрофагів, що призводить до порушення гомеостазу заліза й розвитку анемії. Крім впливу на залізо, прозапальні цитокіни призводять до прямого інгібування еритропоезу та відносного дефіциту ЕПО, зокрема пригнічення чутливості до ендогенного ЕПО [202, 264]. Таким чином, для лікування АХЗ необхідним є стимулювання еритропоезу, а також забезпечення підтримання адекватного рівня заліза для утворення гемоглобіну, що можна досягти шляхом одночасного застосування препаратів ЕПО та заліза. Цей висновок підтверджується також результатами оцінювання клінічної ефективності, а саме достовірно вищими балами за САТ та нижчим рівнем диспное (згідно з опитувальником mMRC), вищим рівнем  $ОФВ_1$  та досторівним зменшенням клінічних проявів ХОЗЛ та АХЗ у хворих, які отримували лікування сахарозним комплексом гідроксиду заліза (III) внутрішньовенно та ЕПО підшкірно порівняно з пацієнтами, які отримували лікування пероральним або парентеральним залізом. Наші результати ефективності комбінованого лікування АХЗ препаратами заліза та ЕПО є співзвучними з висновками



інших авторів, які засвідчували роль прозапальних цитокінів та хронічного запального процесу в прямому інгібуванні еритропоезу та відносного дефіциту ЕПО і, як наслідок, розвитку АХЗ [202, 264]. Зокрема, існує низка експериментальних досліджень, що підтверджує вплив ЕПО на запальні реакції, а саме при міокардіальній ішемії-реперфузії було продемонстроване збільшення експресії ендотеліальної синтази окису азоту та продукції оксиду азоту в кардіоміоцитах, що призводить до зниження окиснювального стресу, трансендотеліальної міграції нейтрофілів і мієлопероксидазної активності [191]. Інше дослідження хронічної серцевої недостатності продемонструвало зниження прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 і трансформуючого фактора росту- $\beta_1$ ) майже до контрольних рівнів під впливом чотиритижневого лікування ЕПО [218]. Нещодавнє експериментальне дослідження коліту штучно спровокованого тринітробензолсульфо кислотою, показало високу протизапальну дію ЕПО, а саме пригнічення ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  й збільшення протизапального цитокіну – ІЛ-10 [52].

Ми довели, що для лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ необхідним є стимулювання еритропоезу з одночасним забезпеченням підтримання адекватного вмісту заліза для утворення гемоглобіну, що можна досягти шляхом одночасного застосування препаратів ЕПО та заліза. Ці дані є співзвучними з результатами D. S. Silverberg et al. (2014), і встановили збільшення вмісту гемоглобіну та заліза, а також зменшення задишки у хворих на ХОЗЛ під впливом лікування ЕПО і внутрішньовенного заліза, але це дослідження не включало верифікації типу анемії та не мало групи контролю [44]. Спираючись на вищезазначені механізми розвитку АХЗ та ефекти лікування препаратами ЕПО, ефективність лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ із використанням комбінації препаратів ЕПО й заліза можна пояснити не лише основною – еритропоезстимулювальною функцією ЕПО, а й імовірним плейотропним, зокрема протизапальним, його ефектом.

## ВИСНОВКИ

1 У дисертації здійснено теоретичне узагальнення та наведено нове вирішення актуального завдання сучасної внутрішньої медицини – на підставі вивчення частоти анемії та механізмів її виникнення у хворих на ХОЗЛ було доведено необхідність визначення вмісту гепсидину для проведення диференціальної діагностики анемії, а також обґрунтовано доцільність застосування комбінованого лікування із залученням сахарозного комплексу гідроксиду за ліза (III) та ЕПО в пацієнтів з АХЗ.

2 Відповідно до вмісту гемоглобіну, еритроцитарних індексів і розчинних трансферинових рецепторів встановлено, що частота анемії у хворих на ХОЗЛ становила 22,7 %, серед яких 28,2 % мали ЗДА, а 71,8 % – АХЗ, у той час як еритроцитоз було вивлено у 6 % хворих. Не встановлено статистично значущих відмінностей щодо частоти анемії залежно від ІМТ ( $p = 0,304$ ;  $\chi^2 = 7,191$ ).

3 У пацієнтів, хворих на ХОЗЛ з АХЗ, частіше спостерігали кашель, задишку, дифузні хрипи порівняно з хворими інших груп (для усіх показників  $p < 0,05$ ) та нижчий рівень ОФВ<sub>1</sub> порівняно з хворими без анемії ( $p < 0,001$ ).

4 Частота АХЗ збільшувалася в міру зростання тяжкості перебігу ХОЗЛ: 8,8 % серед пацієнтів групи В та 23,5 % – групи С; ступеня бронхіальної обструкції: 9,5 % у хворих з II ступенем обструкції та 30 % – з III. Наявність АХЗ у хворих на ХОЗЛ підвищує ризик виникнення несприятливих подій та загострень у майбутньому. Установлено відсутність відмінностей щодо рівня диспное у хворих на ХОЗЛ з АХЗ порівняно з пацієнтами без анемії та з еритроцитозом ( $p > 0,05$ ). За наявності АХЗ та ЗДА кількість балів за САТ була вищою (для усіх показників  $p < 0,05$ ).

5 Вміст гепсидину ( $32,07 \pm 0,36$  нг/мл), С-РП ( $2,97 \pm 0,05$  мг/дл) та феритину (в чоловіків –  $475,8 \pm 2,23$  мкг/л, у жінок –  $203,5 \pm 3,5$  мкг/л) у хворих на ХОЗЛ з АХЗ достовірно вищий порівняно з пацієнтами без анемії –  $21,4 \pm 0,12$  нг/мл;  $1,56 \pm 0,02$  мг/дл, у чоловіків –  $259,0 \pm 0,81$  мкг/л, у жінок

–  $106,02 \pm 1,21$  мкг/л, з еритроцитозом –  $18,48 \pm 0,77$  нг/мл;  $2,15 \pm 0,06$  мг/дл; у чоловіків:  $215,8 \pm 8,39$  мкг/л; у жінок:  $93,38 \pm 6,56$  мкг/л та ЗДА –  $18,84 \pm 1,46$  нг/мл;  $1,59 \pm 0,04$  мг/дл; у чоловіків:  $25,41 \pm 1,06$  мкг/л; у жінок:  $12,4 \pm 0,5$  мкг/л відповідно. Виявлено негативний кореляційний зв'язок між вмістом гепсидину та вмістом гемоглобіну ( $r = -0,435$ ;  $p = 0,001$ ), що зумовлює доцільність використання визначення вмісту гепсидину для диференціальної діагностики АХЗ та ЗДА у хворих на ХОЗЛ.

6 Установлено вищу ефективність комбінованого парентерального лікування сахарозним комплексом гідроксиду заліза (ІІІ) та ЕПО, що зумовлено зниженням вмісту гепсидину ( $22,55 \pm 2,64$  нг/дл;  $p < 0,001$ ), С-РП ( $1,89 \pm 0,12$  мг/дл;  $p < 0,001$ ) та феритину ((у чоловіків –  $351,17 \pm 9,25$  мкг/л;  $p < 0,001$ , а в жінок:  $131,33 \pm 7,76$  мкг/л;  $p = 0,039$ ) порівняно з пацієнтами, які отримували пероральні (гепсидин  $27,56 \pm 1,10$ ; ( $p < 0,001$ ), С-РП  $2,94 \pm 0,06$ ; ( $p < 0,001$ )), феритин у чоловіків  $409,38 \pm 4,8$ ; ( $p < 0,001$ ), у жінок  $185,57 \pm 12,76$ ; ( $p = 0,002$ )) або внутрішньовенні препарати заліза (гепсидин  $27,45 \pm 2,81$ ; ( $p < 0,001$ ); С-РП  $2,86 \pm 0,13$ ; ( $p < 0,001$ ), феритин у чоловіків  $399,42 \pm 29,0$ ; ( $p < 0,001$ ), у жінок  $184,38 \pm 5,70$ ; ( $p = 0,001$ )), що може бути зумовлено плейотропним протизапальним ефектом ЕПО.

7 Доведено, що комбіноване лікування парентеральними препаратами заліза та ЕПО сприяло збільшенню вмісту гемоглобіну в чоловіків до  $123,85 \pm 6,7$  г/л;  $p = 0,001$ ; у жінок – до  $125,66 \pm 1,52$  г/л;  $p = 0,05$ , СЗ – до  $18,27 \pm 0,56$  мкмоль/л;  $p < 0,001$  порівняно з пероральними (збільшення вмісту гемоглобіну в чоловіків до  $108,84 \pm 2,11$  г/л;  $p < 0,001$ , у жінок – до  $109,42 \pm 2,43$  г/л;  $p = 0,006$ , СЗ – до  $10,83 \pm 2,04$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ) та внутрішньовенними (збільшення вмісту гемоглобіну у чоловіків до  $109,33 \pm 4,86$  г/л;  $p < 0,001$ , у жінок – до  $107,62 \pm 2,19$  г/л;  $p = 0,002$ , СЗ – до  $11,44 \pm 2,73$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ) препаратами заліза. Це забезпечило покращання клінічного перебігу ХОЗЛ та АХЗ: зменшення частоти виявлення слабкості, головного болю, запаморочення, тахікардії, задишки,

(для усіх показників  $p < 0,05$ ); зниження рівня диспное за mMRC ( $p = 0,008$ ), покращенням балу за CAT ( $p = 0,003$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1 У хворих на ХОЗЛ доцільним є вчасна верифікація типу анемії, що обґрунтовано негативним її впливом на клініко-функціональний перебіг ХОЗЛ.

2 Диференціальна діагностика анемії (ЗДА та АХЗ) у хворих на ХОЗЛ, окрім аналізу вмісту рТФР, потребує проведення додаткових лабораторних обстежень, зокрема визначення вмісту гепсидину, рівень якого вищий за 25 нг/мл у хворих із зниженим умістом гемоглобіну свідчить про наявність АХЗ.

3 Хворим на ХОЗЛ з АХЗ доцільно призначати базисну терапію у поєднанні з 100 мг сахарозного комплексу гідроксиду заліза (ІІІ) внутрішньовенно та рекомбінантним ЕПО людини 3 000 МО підшкірно тричі на тиждень упродовж 4 тижнів з оцінюванням антианемічної (визначення рівнів гемоглобіну й феритину) і протизапальної (дослідження вмісту гепсидину) ефективності лікування після закінчення курсу терапії.

4 Під час лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ препаратами заліза внутрішньовенно та ЕПО підшкірно доцільним є контроль безпечності лікування, зокрема появи такого побічного явища, як осалгії. Як демонструють результати нашого дослідження, особливого контролю потребують перші два тижні лікування, оскільки відмічено їх прояв протягом цього терміну у 16,6 % пацієнтів. У разі відсутності осалгій у цей час, ризик їх виникнення у подальшому є дуже низьким, що підтверджено на прикладі 83,4 % пацієнтів, які не зазначали даної побічної дії під час комбінованого лікування препаратами заліза та ЕПО.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

- 1 Андрейчин С. М., Лотоцька, С. В., Мерецький В. М. Зміни показників цитокинової ланки імунітету у хворих на ХОЗЛ при застосуванні ентеросорбції. *Інфекційні хвороби*. 2015. № 3. С. 44–46.
- 2 Глушко Л. В., Коваль Н. М., Павелко Н. М. С-реактивний білок: діагностичні та прогностичні перспективи визначення в плазмі/сироватці крові й інших біологічних рідинах організму. *Клініч. імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2010. № 7. С. 58–61.
- 3 Головач І. Ю. Сучасні можливості диференціальної діагностики анемії у лікарській практиці. *Фармакотерапія*. 2014. № 9 (185). С. 22–26.
- 4 Ковчун А. В., Кмита В. В., Бондаркова А. М., Приступа Л. Н. Механізми розвитку та клінічне значення анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2018. Т. 6. № 4. С. 359–370. DOI: 10.21272/jsemr.2018.6(4):359–370
- 5 Ковчун А. В., Кмита В. В., Медведєва І. М., Приступа Л. Н. Показники обміну заліза у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Буковинський медичний вісник*. 2018. Т. 22, № 4(88). С. 54–61. DOI: 10.24061/24130737XXII.4.88.2018.87
- 6 Ковчун А. В., Кмита В. В., Приступа Л. Н. Клінічно-функціональна характеристика хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від показників червоного паростка крові та вмісту розчинних трансферинових рецепторів. *Львівський клінічний вісник*. 2018. № 4 (24). С.33–38. DOI:10.25040/lkv2018.04.033
- 7 Ковчун А. В., Кмита В. В., Приступа Л. Н. Особливості діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018. № 4(22). С. 621–625. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(4)-07
- 8 Ковчун А. В., Приступа Л. Н. Вміст гепсидину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією. *Медична наука – 2018:*

- Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. мол. вчен. м. Полтава, 16 лист. 2018 р. Полтава, 2018. С. 20.
- 9 Ковчун А. В., Приступа Л. Н. Лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Астма та алергія*. 2020. № 1. С.28–36 DOI: 10.31655/2307-3373-2020-1-28-36
- 10 Ковчун А. В., Приступа Л. Н. Показники гемограми у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Актуальні питання теоретичної та практичної медицини*: зб. тез доп. IV Міжнар. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчен., м. Суми, 21–22 квітня 2016 р., Т. 2. Суми, 2016. С. 57-58.
- 11 Ковчун А. В., Приступа Л. Н. Показники червоної крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини». – Суми, 23-24 квітня 2015р. – Суми: Сумський державний університет, 2015. – С. 59.
- 12 Ковчун А. В., Приступа Л.Н. Особливості диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів*: зб. матеріалів всеукр. наук-практ. конф, м. Тернопіль, 11–12 жовт. 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 25–26.
- 13 Ковчун А. В., Шевцова К. О, Приступа Л. Н. Аналіз клінічної ефективності лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення. Міжнародна пульмонологічна школа*: матеріали VIII наук. симпоз., м. Тернопіль, 1–3 жовтня, 2020, Тернопіль, 2020. С. 31–32.
- 14 Куюн Л. О. Локальні рівні прозапальних та супресивних цитокінів при загостренні ХОЗЛ. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. № 2. С. 143–146.

- 15 Максів Х., Марущак М. Коморбідність хронічного обструктивного захворювання легень з артеріальною гіпертензією: стан системи антиоксидантного захисту. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2019. серп. С. 35–40, DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2019.1.10517.
- 16 Мостовой Ю. М., Слепченко Н. С. Хронічне обструктивне захворювання легень та серце: здобутки та питання сьогодення. *Український пульмонологічний журнал*. 2018, № 4, С. 56–61. DOI: 10.31215/2306-4927-2018-102-4-56-61.
- 17 Опарін О. А., Проблема коморбідності в клінічній практиці лікаря. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2015. № 15 (4 (52)). С. 325–330.
- 18 Особливості деяких структурно-функціональних показників шлуночків у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в умовах коморбідності з гіпертонічною хворобою / Бурмак Ю. Г. та ін. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 2. Серпень. DOI:10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8937.
- 19 Приступа Л. Н., Ковчун А. В. Кількісні показники стану еритроцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за наявності анемії. *Перспективи розвитку медичної науки і освіти: зб. тез доп. Всеукр. наук.-метод. конф., що присв. 25-річчю мед. інст. Сумськ. держ. універ., м. Суми, 16-17 лист. 2017 р., Суми, 2017. С. 101–102.*
- 20 Приступа Л. Н., Ковчун А. В. Клініко-функціональні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень за наявності анемії. *Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: зб. тез доп. V Міжнар. наук.-пр.конф. студ. та мол. вч., м. Суми, 20-21 квітня 2017 р., Суми, 2017. С. 259–260.*
- 21 Слаба О. Р. Активність синдрому системного запалення у хворих на бронхіальну астму з різною масою тіла. *Вісник проблем біології медицини*. 2015. №2 (3). С. 222–225.



- 22 Спосіб диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: пат. 127627 Україна № 03131, заявл. 26.03.2018; опубл. 10.08.2018. Бюл. № 15.
- 23 Спосіб лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: пат. 143848 Україна. № 202002068; заявл. 27.03.2020; опубл. 10.08.2020. Бюл. № 15.
- 24 Ступницька Г.І., Власик Л., Сухолотюк А. Peculiarities of primary health care organization for patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease jointly with coronary heart disease. *Wiadomosci lekarskie*. 2017. No. 70. P. 466-469
- 25 Тодоріко Л. Д. «Формування системних проявів та визначення предикторів прогресування при хронічному обструктивному захворюванні легень за результатами факторного аналізу», *Укр. пульмонолог. Журнал*, 2019, № 1. С. 49–54. DOI: 10.312.15/2306-4927-2019-103-1-49-54
- 26 Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Залізодефіцитна анемія. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.11.2015 № 709. URL: [https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015\\_709\\_ukpmd\\_zda.pdf](https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_709_ukpmd_zda.pdf).
- 27 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної, третинної медичної допомоги «ХОЗЛ». Наказ МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555. URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013\\_555\\_hozl\\_ukpmd.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_555_hozl_ukpmd.pdf)
- 28 Федів О. І, Ферфецька К. В. Хронічний панкреатит і адипокіни: патогенетичні зв'язки, вплив на запалення та інсулінорезистентність. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 1. С. 43–47.
- 29 Анаев Э. Х. Биологические маркеры при хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология*. 2018. № 1. С. 26–32.
- 30 Вельков В. В. С-реактивный белок – "золотой маркер", многозначительный и незаменимый. *Кардиолог*. 2006. № 2. С. 69–80.

- 31 Верткин А. Л., Румянцев М. А., Скотников А. С. Коморбидность. *Клиническая медицина*. 2012 №. 10. С. 4–11.
- 32 Полунина О. С., Михайлова И. А, Кудряшева И. А. Состояние системы гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких у пожилых. *Фундаментальные исследования*. 2005. № 2. С. 75.
- 33 Фещенко Ю. ХОЗЛ в Украине: проблемы и пути решения. *Здоров'я України*. 2015. № 9(1). С. 3–4.
- 34 Prevalence of metabolic syndrome in COPD patients and its consequences / Breyer M.-K. et al. *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9. No. 6. DOI:10.1371/journal.pone.0098013.
- 35 A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload / Pigeon C et al. *Journal of Biological Chemistry*. 2000. Nov. Vol. 276. No. 11. P. 7811–7819. DOI:10.1074/jbc.m008923200.
- 36 Adjusting ferritin concentrations for inflammation: biomarkers reflecting inflammation and nutritional determinants of anemia (BRINDA) project / Sorrel N. et al. *Am J Clin Nutr*. 2014. Jul. Vol. 106. No. 1. P. 359–371. DOI: 10.3945/ajcn.116.141762.
- 37 Aeberli I., Hurrell R. F., Zimmermann M. B. Overweight children have higher circulating hepcidin concentrations and lower iron status but have dietary iron intakes and bioavailability comparable with normal weight children. *International Journal of Obesity*. 2009. Vol. 33. No. 10. P. 1111–1117. DOI:10.1038/ijo.2009.146.
- 38 Agustí A. G. N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2003. vol 21. No. 2. P. 347–360. DOI:10.1183/09031936.03.00405703.
- 39 Alvarez-Hernández X., Felstein M.V., Brock J. H. The relationship between iron release, ferritin synthesis and intracellular iron distribution in mouse peritoneal macrophages. Evidence for a reduced level of metabolically available iron in elicited macrophages. *Biochimica Et Biophysica Acta*

- (BBA) – *Molecular Cell Research*. 1986. Vol. 886. No. 2. P. 214–222. DOI:10.1016/0167-4889(86)90139-4.
- 40 Anaemia in haemodialysis patients of five european countries: association with morbidity and mortality in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) / Locatelli F. et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004. Vol. 19. No. 1, Jan. P. 121–132. DOI:10.1093/ndt/gfg458.
- 41 Anderson G. J, and Frazer D. M. Current understanding of iron homeostasis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017. Vol. 106. No. 6. 2017. DOI:10.3945/ajcn.117.155804.
- 42 Andreas S, Anker S., Scanlon P., Somers V. K. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Ncbi.Nlm.Nih.Gov*, 2020, URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304321>.
- 43 Anemia and inflammation in COPD / John M. et al. *Chest*. 2005. Vol. 127. No. 3. P. 825–829. DOI:10.1378/chest.127.3.825.
- 44 Anemia and iron deficiency in COPD patients: prevalence and the effects of correction of the anemia with erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron / Silverberg D. S. et al. *BMC Pulmonary Medicine*. Vol. 14. No. 1. 2014. DOI: 10.1186/1471-2466-14-24.
- 45 Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: a readmission prognosis factor / Barba R. et al. *Current Medical Research and Opinion*. 2012. Vol. 28. No. 4. P. 617–622. DOI:10.1185/03007995.2012.675318.
- 46 Anemia in Hodgkins lymphoma: the role of interleukin-6 and hepcidin / Hohaus S. et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2010. Vol. 28. No. 15. P. 2538–2543. DOI:10.1200/jco.2009.27.6873.
- 47 Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease / Halpern M. T. et al. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2006. Vol. 4. No. 1. p. 17. DOI:10.1186/1478-7547-4-17.
- 48 Anemia / Nissenson A. R. et al. *Archives of Internal Medicine*. 2003. Vol. 163. No. 12. p. 1400. DOI:10.1001/archinte.163.12.1400.

- 49 Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction / Ishani A. et al. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 45. No. 3. 2005. P. 391–399. DOI:10.1016/j.jacc.2004.10.038.
- 50 Angiotensin-converting-enzyme inhibition therapy in altitude polycythaemia: a prospective randomised trial / Plata R. et al. *The Lancet*. 2002. Vol. 359. No. 9307. P. 663–666. DOI:10.1016/s0140-6736(02)07812-1.
- 51 Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia / Sasu B. J. et al. *Blood*. Vol. 115. No. 17, 2010. P. 3616–3624. DOI:10.1182/blood-2009-09-245977.
- 52 Anti-inflammatory effect of erythropoietin in the tnbs-induced colitis / Vanessa M. et al. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2016. Vol. 120. No. 2. P. 138–145. DOI:10.1111/bcpt.12663.
- 53 Ashby D. R, Gale D. P, Busbridge M. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin. *Haematologica* 95. 2010. P. 505–508.
- 54 Ashry H. S., and Charlie S. COPD in Individuals with the PiMZ Alpha-1 Antitrypsin Genotype. *European Respiratory Review*. 2017. Vol. 26. No. 146. P. 170068. DOI:10.1183/16000617.0068-2017.
- 55 Aslam F. Obesity and CRP. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017 Apr. No. 212425. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212425.
- 56 Association between activation of the renin-angiotensin system and secondary erythrocytosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Vlahakos D. V. et al. *The American Journal of Medicine*. 1999. Vol. 106. No. 2. P. 158–164. DOI:10.1016/s0002-9343(98)00390-8.

- 57 Association between anemia and COPD in Iranian population / Zavarreh R. H. et al. *International journal of hematology-oncology and stem cell research*. 2013. Vol. 7. No. 2. P. 6–10.
- 58 Association between anemia and quality of life in a population sample of individuals with chronic obstructive pulmonary disease / Krishnan G. et al. *BMC Pulmonary Medicine*. Vol. 6. No. 1, May 2006. DOI:10.1186/1471-2466-6-23.
- 59 Association between routine blood biomarkers and clinical phenotypes and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease / Nuñez Al. et al. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2020. Vol. 15, P. 681–690. DOI:10.2147/COPD.s240720.
- 60 Association of chronic nasal symptoms with dyspnoea and quality-of-life impairment in chronic obstructive pulmonary disease / Caillaud D. et al. *Respirology*. vol 19. No. 3. 2013. P. 346–352. DOI:10.1111/resp.12224.
- 61 Association of deranged adrenal steroid metabolism with anemia in chronic heart failure / Okonko Darlington O. et al. *The American Journal of Cardiology*. 2005. Vol. 96. No. 1. P. 101–103. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.02.053.
- 62 Atopy is a risk factor for respiratory symptoms in COPD patients: results from the EUROSCOP study / Fattahi F. et al. *Respiratory Research*. 2013. Vol. 14. No. 1. p. 10. DOI:10.1186/1465-9921-14-10.
- 63 ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005. Vol. 171, no. 8. P. 912–930. URL: <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-710st>
- 64 Ausk K. J., and George N. I. Is Obesity Associated With Anemia of Chronic Disease? A Population-Based Study. *Obesity*. 2008. Vol. 16. No. 10. P. 2356–2361. DOI:10.1038/oby.2008.353.

- 65 Barnes P. J. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*. 2019. No. 74(7). P. 1249–1256. DOI:10.1111/all.13760.
- 66 Baseline hepcidin measurement in the differential diagnosis of anaemia for elderly patients and its correlation with the increment of transferrin saturation following an oral iron absorption test / Fleur W. et al. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2018. Vol. 57. No. 2. P. 250–258. DOI: 10.1515/cclm-2018-0551.
- 67 Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients / Emtner M. et al. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*. 2003. Vol. 168. No. 9. P. 1034–1042. DOI:10.1164/rccm.200212-1525oc.
- 68 Bertholdt, Lærke, et al. Impact of skeletal muscle IL-6 on regulation of liver and adipose tissue metabolism during fasting. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 2018 Jan. Vol. 470. No. 11. P. 1597–1613., DOI:10.1007/s00424-018-2185-1.
- 69 Bhowmik A. Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD. *European Respiratory Journal*. 2005. Vol. 26. No. 6. P. 1009–1015. DOI:10.1183/09031936.05.00047305.
- 70 Blay J., Favrot M., Rossi J. F., Wijdenes J. Role of interleukin-6 in paraneoplastic thrombocytosis [letter]. *Blood*. 1993. Jan. Vol. 82. No. 7. P. 2261–2262., DOI: 10.1182/blood.v82.7.2261.bloodjournal8272261.
- 71 Blunted erythropoietic response to anemia in multiply traumatized patients / Hobisch-Hagen P. et al. *Critical Care Medicine*. 2001. Vol. 29. No. 4. P. 743–747. DOI:10.1097/00003246-200104000-00009.
- 72 Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure / Opasich C. et al. *European Heart Journal*. 2005. Vol. 26. No. 21. P. 2232–2237. DOI:10.1093/eurheartj/ehi388.
- 73 Body mass index and the visceral adipose tissue expression of IL-6 and TNF-alpha are associated with the morphological severity of non-alcoholic

- fatty liver disease in individuals with class III obesity / Jorge A. S. B. et al. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2018. Vol. 12. No. 1. P. 1–8. DOI:10.1016/j.orcp.2016.03.009.
- 74 Boergermann J.h., Kopf J., Yu P. B., Knaus P. Dorsomorphin and LDN-193189 inhibit BMP-mediated smad, p38 and akt signalling in C2C12 cells. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2010. Vol. 42. No. 11. P. 1802–1807. DOI:10.1016/j.biocel.2010.07.018.
- 75 Boutou A. K, Karrar S., Hopkinson N. S., Polkey M. Anemia and survival in chronic obstructive pulmonary disease: a dichotomous rather than a continuous predictor. *Respiration*. 2013. No. 85. P. 126–131.
- 76 BPCO Et Érythropoïèse: Interactions Et Conséquences / Chambellan A. et al. *Revue Des Maladies Respiratoires*. 2012. Vol. 29. No. 2. P. 213–231. DOI:10.1016/j.rmr.2011.12.004.
- 77 Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clinical Chemistry*. 2003. Jan. Vol. 49. No. 10. P. 1573–1578. DOI: 10.1373/49.10.1573.
- 78 Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo / Moldawer L. L. et al. *The FASEB Journal*. 1989. Vol. 3. No. 5. P. 1637–1643. DOI:10.1096/fasebj.3.5.2784116.
- 79 Calverley P. M. A., Leggett R. J., McElderry L., Flenley D. C. Cigarette Smoking And Secondary Polycythemia In Hypoxic Cor Pulmonale. *American Review Of Respiratory Disease*. 1982. vol 125. No. 5. P. 507-510. DOI: 10.1164/arrd.1982.125.5.507.
- 80 Cappell M. S., Steven C. N. Increased mortality of acute upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Digestive Diseases And Sciences*. 1995. vol 40. No. 2. P. 256–262. DOI: 10.1007/bf02065406.
- 81 Cardiovascular comorbidity in COPD / Müllerova H. et al. *Chest*. 2013. vol 144. No. 4. P. 1163–1178. Elsevier BV. DOI:10.1378/chest.12-2847.

- 82 Carroz K. P. Anemia in COPD: should it be taken into consideration? *Archivos De Bronconeumología (English Edition)*. 2007. Vol. 43. No. 7. P. 392–398. DOI:10.1016/s1579-2129(07)60091-3.
- 83 Changes In The Hematopoietic System And Blood Under The Influence Of Heavy Metal Salts Can Be Reduced With Vitamin E / Romaniuk A. et al. *Turkish Journal Of Pathology*, 2013. *Federation Of Turkish Pathology Societies*, DOI:10.5146/tjpath.2017.01412.
- 84 Chijiwa T., Nishiya K., Hashimoto K. Serum transferrin receptor levels in patients with rheumatoid arthritis are correlated with indicators for anaemia. *Clinical Rheumatology*. 2001. Vol. 20. No. 5. P. 307–313. DOI:10.1007/s100670170018.
- 85 Chronic exposure to tumor necrosis factor in vivo preferentially inhibits erythropoiesis in nude mice / Johnson R. et al. *Blood*. 1989. Jan. Vol. 74. No. 1. P. 130–138. DOI:10.1182/blood.v74.1.130.bloodjournal741130.
- 86 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Key facts. URL:[http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(COPD\)](http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(COPD)) (last accessed 01.12.2017).
- 87 Chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome: a nationwide survey in Korea / Park B. H. et al. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2012. Vol. 16. No. 5. P. 694–700. DOI:10.5588/ijtld.11.0180.
- 88 Chronic obstructive pulmonary disease with anemia as comorbidity in North Indian population / Pandey S. et al. *Advanced Biomedical Research*. 2018. Vol. 7. No. 1. P. 152. DOI:10.4103/abr.abr\_128\_18.
- 89 Chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma and allergic rhinitis in the adult population within the commonwealth of independent states: rationale and design of the CORE Study / Feshchenko Y. et al. *BMC Pulmonary Medicine*. 2017. Oct. Vol. 17. No. 1. DOI:10.1186/s12890-017-0471-x.



- 90 Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Vanfleteren L. E. G. W. et al. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*. 2013. vol 187. No. 7, P. 728–735. *American Thoracic Society*, DOI:10.1164/rccm.201209-1665oc.
- 91 Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD / Dodd J. W. et al. *Chest*. 2013. Vol. 144. No. 1. P. 119–127. DOI:10.1378/chest.12-2099.
- 92 Comorbidities and burden of COPD: a population based case-control study / Baty F. et al. *Plos ONE. Public Library Of Science (Plos)*. 2013. Vol. 8. No. 5. p. e63285. DOI:10.1371/journal.pone.0063285.
- 93 Comorbidities and medication burden in patients with chronic obstructive pulmonary disease attending pulmonary rehabilitation / Noteboom B. et al. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2014. Vol. 34. No. 1. P. 75–79. DOI:10.1097/hcr.0000000000000036.
- 94 Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study / García-Olmos L. et al. *BMC Family Practice*. 2013. Vol. 14. No. 1. DOI:10.1186/1471-2296-14-11.
- 95 Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort / Miller J. et al. *Respiratory Medicine*. 2013. Vol. 107. No. 9. P. 1376–1384. DOI:10.1016/j.rmed.2013.05.001.
- 96 Comorbilidades em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica estágio IV / Areias V. et al. *Revista Portuguesa De Pneumologia*. 2014. Vol. 20. No. 1. P. 5–11. DOI:10.1016/j.rppneu.2013.02.004.
- 97 Comorbilidades y estado de salud en individuos con y sin EPOC En 5 ciudades de américa latina: Estudio PLATINO / Varela M. V. L. et al. *Archivos De Bronconeumología*. 2013. Vol. 49. No. 11. P. 468–474. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.05.003.

- 98 Dangelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood Research*. 2019. Vol. 48. No. 1, p. 10. DOI: 10.5045/br.2013.48.1.10.
- 99 Day Ch. P. From fat to inflammation. *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130. No. 1. P. 207–210. DOI:10.1053/j.gastro.2005.11.017.
- 100 Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39% / Collins A. J. et al. *Journal of the American Society of Nephrology. JASN*. 2001. Vol. 12. No. 11. P. 2465–2473.
- 101 Decreased serum hepcidin and improved functional iron status 6 months after restrictive bariatric surgery / Tussing-Humphreys L. M. et al. *Obesity*. 2010. Vol. 18. No. 10. P. 2010–2016. DOI: 10.1038/oby.2009.490.
- 102 Development of an ALK2-Biased BMP type I receptor kinase inhibitor / Mohedas A. H. et al. *ACS Chemical Biology*. 2013. Vol. 8. No. 6. P. 1291–1302. DOI:10.1021/cb300655w.
- 103 Diabetes mellitus among outpatients with COPD attending a university hospital / Rogliani P. et al. *Acta Diabetologica*. 2014. Vol. 51. No. 6. P. 933–940. DOI:10.1007/s00592-014-0584-0.
- 104 Difference in systemic inflammation and predictors of acute exacerbation between smoking-associated COPD and tuberculosis-associated COPD / Oh J. Y. et al. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018. Vol. 13, P. 3381–3387. DOI:10.2147/COPD.s177371.
- 105 Dignass A., Farrag K., Stein J. Limitations of serum ferritin in diagnosing iron deficiency in inflammatory conditions. *International Journal of Chronic Diseases*. 2018. P. 1–11. DOI:10.1155/2018/9394060.
- 106 Doak C. M., Adair L. S., Monteiro C., Popkin B. M. Overweight and underweight coexist within households in Brazil, China and Russia. *The Journal of Nutrition*. 2000. Jan. Vol. 130. No. 12. P. 2965–2971. DOI:10.1093/jn/130.12.2965.

- 107 Dorsomorphin inhibits BMP signals required for embryogenesis and iron metabolism / Yu P. B. et al. *Nature Chemical Biology*. 2007. Vol. 4. No. 1. P. 33–41. DOI:10.1038/nchembio.2007.54.
- 108 Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-il-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric castlemans disease / Song S.-N. J. et al. *Blood*. 2010. Apr. Vol. 116. No. 18. P. 3627–3634. DOI:10.1182/blood-2010-03-271791.
- 109 Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease / Theurl I. et al. *Blood*. 2006. Vol. 107. No. 10. P. 4142–4148. DOI:10.1182/blood-2005-08-3364.
- 110 Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure / Mancini D. M. et al. *Circulation*. 2003. Vol. 107. No. 2. P. 294–299. DOI:10.1161/01.cir.0000044914.42696.6a.
- 111 Effects of allergic phenotype on respiratory symptoms and exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Jamieson D. B. et al. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*. 2013. vol 188. No. 2. P. 187-192. DOI:10.1164/rccm.201211-2103oc.
- 112 Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease / Casaburi R. et al. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*. 2004. Vol. 170. No. 8. P. 870–878. DOI: 10.1164/rccm.200305-617oc.
- 113 Elmenyawy A. A. I., Hassan A., Said S. A., Sawar S. Relationship between hepcidin, ferritin and C-reactive protein in hemodialysis patients. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2017. Vol. 69. No. 2, 2017. P. 1786–1793. DOI: 10.12816/0040604.
- 114 Endogenous erythropoietin and erythropoietin receptors in colorectal cancer; can we answer the questions? / Čubranić A. et al. *Medical Hypotheses*. 2016. Vol. 96. P. 16–19. DOI:10.1016/j.mehy.2016.09.017.

- 115 Engin A. The pathogenesis of obesity-associated adipose tissue inflammation. *Adv Exp Med Biol.* 2017. No. 960. P. 221–245. DOI:10.1007/978-3-319-48382-5\_9
- 116 Eosinophilic biomarkers for detection of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with or without pulmonary embolism / Yang Q.-F. et al. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2017. Feb. Vol. 14. No. 4. P. 3198–3206. DOI:10.3892/etm.2017.4876.
- 117 Ergan B., Recai E. Impact of anemia on short-term survival in severe COPD exacerbations: a cohort study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2016. Vol. 11. P. 1775–1783. DOI: 10.2147/COPD.s111758.
- 118 Erythropoietic response to hypoxaemia in diffuse idiopathic pulmonary fibrosis, as opposed to chronic obstructive pulmonary disease / Tassiopoulos S. et al. *Respiratory Medicine.* 2001. Vol. 95. No. 6. P. 471–475. DOI:10.1053/rmed.2001.1070.
- 119 Erythropoietin induces mirna-210 by JAK2/STAT5 signaling in PBMCs of end-stage renal disease patients / Felaco P. et al. *The FEBS Journal.* 2020. June. DOI:10.1111/febs.15302.
- 120 Feinstein A. R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases.* 1970. Vol. 23. No. 7, P. 455–468. DOI:10.1016/0021-9681(70)90054-8.
- 121 Fidan A. et al. Anemia in COPD and related factors. *Chest.* 2010. Vol. 138. No. 4, 2010. DOI:10.1378/chest.10779.
- 122 Fitzsimons E. J. et al. Erythroblast iron metabolism and serum soluble transferrin receptor values in the anemia of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2002. Vol. 47. No. 2. P. 166–171. DOI:10.1002/art.10247.
- 123 Freireich E, Miller A., Emerson C. P., Ross J. F. The effect of inflammation on the utilization of erythrocyte and transferrin bound radioiron for red cell production. *Blood.* 1957. Vol. 12. No. 11. 972–983.

- 124 Gan W. Q. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004. Jan. Vol. 59. No. 7. P. 574–580. DOI:10.1136/thx.2003.019588.
- 125 Ganz T. Hepcidin – a peptide hormone at the interface of innate immunity and iron metabolism. *Current Topics in Microbiology and Immunology Antimicrobial Peptides and Human Disease*. 2006. Vol. 306. P. 183–198, DOI: 10.1007/3-540-29916-5\_7.
- 126 Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 Years Later. *Blood*. 2011. Vol. 117. No. 17. P. 4425–4433. DOI:10.1182/blood-2011-01-258467.
- 127 Ganz T., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2012. Vol. 1823. No. 9. P. 1434–1443. DOI:10.1016/j.bbamcr.2012.01.014.
- 128 Garcia-Pachon E., Padilla-Navas I. Red cell macrocytosis in COPD patients without respiratory insufficiency: a brief report. *Respiratory Medicine*. 2007. Vol. 101. No. 2. P. 349–352. DOI:10.1016/j.rmed.2006.05.003.
- 129 Gaston R. S. Effects of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation. *Annals of Internal Medicine*. 1991. Vol. 115. No. 12. p. 954. DOI:10.7326/0003-4819-115-12-954.
- 130 Giudice M. D., Gangestad S. W. Rethinking IL-6 and CRP: why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2018. Vol. 70. P. 61–75. DOI:10.1016/j.bbi.2018.02.013.
- 131 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *GOLD*, Updated 2014, [goldCOPD.org/](http://goldcopd.org/).
- 132 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *GOLD*, Updated 2019, <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/gold-2019-pocket-guide-draft-v1.7-14nov2018-wms.pdf>

- 133 Greenberg A. S., Obin S. M. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006. Jan. Vol. 83. No. 2. DOI:10.1093/ajcn/83.2.461s.
- 134 Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD / Cote C. et al. *European Respiratory Journal*. 2007. Vol. 29. No. 5, P. 923–929. DOI: 10.1183/09031936.00137106.
- 135 Harrison L. Prevalence of Anemia in Cancer Patients Undergoing Radiation Therapy. *Seminars in Oncology*. 2001. Vol. 28. P. 54–59. DOI: 10.1016/s0093-7754(01)90214-3.
- 136 Hematocrit-lowering effect following inactivation of renin-angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers / Marathias K. et al. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2004. Jan. Vol. 4. No. 4. 2004. P. 483–486. DOI:10.2174/1568026043451311.
- 137 Hematology: Basic Principles and Practice 7<sup>th</sup> edition: textbook / R. Hoffman et al. Elsevier, 2018. 2650 p.
- 138 Heparin as a predictive factor and therapeutic target in erythropoiesis-stimulating agent treatment for anemia of chronic disease in rats / Theurl M. et al. *Haematologica*. 2014. Vol. 99. No. 9, Mar. P. 1516–1524. DOI:10.3324/haematol.2013.099481.
- 139 Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein / Nemeth E. et al. *Blood*. Vol. 101. No. 7, Jan. 2003. P. 2461–2463. DOI:10.1182/blood-2002-10-3235.
- 140 Hod E. A. Consequences of Hemolysis: Pro-Inflammatory Cytokine Response to Erythrophagocytosis. *Transfusion Clinique Et Biologique*. 2019. Vol. 26. No. 2. P. 125–127. DOI:10.1016/j.tracli.2019.02.005.
- 141 Huertas A., Palange P. COPD: a multifactorial systemic disease. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2011. Vol. 5. No. 3. P. 217–224. DOI:10.1177/1753465811400490.

- 142 Hunt J. R., Zamzam K. R. Adaptation of Iron Absorption in Men Consuming Diets with High or Low Iron Bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000. Jan. Vol. 71. No. 1. P. 94–102. DOI: 10.1093/ajcn/71.1.94.
- 143 Hunter H. N., Fulton D. B., Ganz T., Vogel H. J. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *Journal of Biological Chemistry*. 2002. Vol. 277. No. 40. 2002. P. 37597–37603. DOI:10.1074/jbc.m205305200.
- 144 Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes / Garcia-Aymerich J. et al. *Thorax*. 2010. vol 66. No. 5. P. 430–437. *BMJ*, DOI: 10.1136/thx.2010.154484.
- 145 Ifudu O., Feldman J., Friedman E. A. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *New England Journal of Medicine*. 1996. Vol. 334. No. 7, P. 420–425. DOI: 10.1056/nejm199602153340702.
- 146 IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin / Nemeth E. et al. *The Journal of clinical investigation*. 2004. Vol. 113. No. 9 P. 1271–1276. DOI:10.1172/JCI20945
- 147 IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin / Nemeth E. et al. *Journal of Clinical Investigation*. 2004. Jan. Vol. 113. No. 9, P. 1271–1276. DOI:10.1172/ jci200420945.
- 148 Immunoassay for human serum hepcidin / Ganz T. et al. *Blood*. 2008. Vol. 112. No. 10. P. 4292–4297. DOI:10.1182/blood-2008-02-139915.
- 149 Impact of anaemia on lung function and exercise capacity in patients with stable severe chronic obstructive pulmonary disease / Guo J. et al. *BMJ Open*. 2015. Vol. 5. No. 10. DOI:10.1136/bmjopen-2015-008295.

- 150 Impact of co-morbidities on self-rated health in self-reported COPD: An analysis of NHANES 2001–2008 / Putcha N. et al. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2013. Vol. 10. No. 3. P. 324–332. DOI:10.3109/15412555.2012.744963.
- 151 Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the STfR/Log ferritin index / Skikne B. S. et al. *American Journal of Hematology*. 2011. Feb. Vol. 86. No. 11. P. 923–927. DOI:10.1002/ajh.22108.
- 152 In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2 / Maes K. et al. *Blood*. 2010. Apr. Vol. 116. No. 18, P. 3635–3644. DOI:10.1182/blood-2010-03-274571.
- 153 Inappropriate Expression of Heparin Is Associated with Iron Refractory Anemia: Implications for the Anemia of Chronic Disease / Weinstein D. A. et al. *Blood*. 2002. Vol. 100. No. 10. P. 3776–3781. DOI:10.1182/blood-2002-04-1260.
- 154 Increased airway granzyme b and perforin in current and ex-smoking COPD subjects / Hodge S. et al. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2006. Vol. 3. No. 4. P. 179–187. DOI: 10.1080/15412550600976868.
- 155 Increased gastric IL-1 $\beta$  concentration and iron deficiency parameters in H. Pylori infected children / Queiroz D. M. et al. *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8. No. 2. DOI:10.1371/journal.pone.0057420.
- 156 INDACO project: a pilot study on incidence of comorbidities in COPD patients referred to pneumology units / Fumagalli G. et al. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2013. Vol. 8. No. 1. DOI:10.1186/2049-6958-8-28.
- 157 Inflammation and iron deficiency in the hypoferremia of obesity / Yanoff L. B. et al. *International Journal of Obesity*. 2007. Vol. 31. No. 9, P. 1412–1419. DOI:10.1038/sj.ijo.0803625.



- 158 Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease / Thomsen, Mette et al. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*. 2012. Vol. 186. No. 10. P. 982–988. DOI:10.1164/rccm.201206-1113oc.
- 159 Inhibition of bone morphogenetic protein signaling attenuates anemia associated with inflammation / Steinbicker Andrea U. et al. *Blood*. 2011. May. Vol. 117. No. 18. P. 4915–4923. DOI:10.1182/blood-2010-10-313064.
- 160 Interdependence of physical inactivity, loss of muscle mass and low dietary intake: extrapulmonary manifestations in older chronic obstructive pulmonary disease patients / Yoshimura K. et al. *Geriatrics & Gerontology International*. 2017. Apr. Vol. 18. No. 1. P. 88–94. DOI:10.1111/ggi.13146.
- 161 Investigation of the role of interleukin-6 and hepcidin antimicrobial peptide in the development of anemia with age / Mccranor B. J. et al. *Haematologica*. 2013. Vol. 98. No. 10. P. 1633–1640. DOI:10.3324/haematol.2013.087114.
- 162 Involvement of hepcidin in the anemia of multiple myeloma / Sharma S. et al. *Clinical Cancer Research*. 2008. Jan. Vol. 14. No. 11. P. 3262–3267. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-07-4153.
- 163 Iperen C. E., Wiel V. D., Marx J. J. Acute event-related anaemia. *British Journal of Haematology*. 2001. Vol. 115. No. 4. P. 739–743. DOI:10.1046/j.1365-2141.2001.03167.x.
- 164 Iron, hepcidin and inflammatory status of young healthy overweight and obese women in Australia / Cheng H. L. et al. *PLoS ONE*. 2013. Apr. Vol. 8. No. 7. DOI:10.1371/journal.pone.0068675.
- 165 Jain S., Gautam V., Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2011. Vol. 3. No. 1. P. 118. DOI:10.4103/0975-7406.76489.
- 166 Janis V., Traynor R., Sapkotaet G. P. The specificities of small molecule inhibitors of the TGF $\beta$  and BMP Pathways. *Cellular Signalling*. 2011. Vol. 23. No. 11. P. 1831–1842. DOI:10.1016/j.cellsig.2011.06.019.

- 167 Jelkmann W. Renal erythropoietin: properties and production // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1986. 104. 1986. P. 139–217.
- 168 Kautz L., Jung G., Nemeth E., Ganz T. Erythroferrone contributes to recovery from anemia of inflammation. *Blood.* 2014. No. 124. P. 2569–2574.
- 169 Kinnunen T., Säynäjäkangas O., Tuuponen T., Keistinen T. Impact of comorbidities on the duration of COPD patients' hospital episodes. *Respiratory Medicine.* 2003. vol 97. No. 2, P. 143–146. DOI:10.1053/rmed.2003.1438.
- 170 Knutson M. D. Iron transport proteins: gateways of cellular and systemic iron homeostasis. *Journal of Biological Chemistry.* 2017. Vol. 292. No. 31. P. 12735–12743. DOI:10.1074/jbc.r117.786632.
- 171 Kovchun A., Kmyta V., Prystupa L. Systemic inflammation in patients with COPD and anemia of chronic disease. *European Respiratory Journal.* № 54(63), (Madrid, Sep 2019) PA2584; DOI: 0.1183/13993003.congress-2019.PA2584
- 172 Kovchun A., Prystupa L. Correction of the anemia of chronic disease among COPD patients. *2020 ERS International Congress: European Respiratory Journal* № 56(64), 2020. PA2986. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2986
- 173 Kovchun A., Pustova A., Shevtsova K., Prystupa L. Laboratory efficacy of treatment of anemia of chronic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Biomedical perspectives II: Abst. book of the Intern. Scient. Conf. of Stud., Postgrad. and Young Scient., Sumy, Oct. 20–22, 2020.* Sumy. 99 p.
- 174 Kovchun A., Smilianov V., Kuchma N., Kachkovska V., Prystupa L. The impact of systemic inflammation on anemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Wiadomości Lekarskie.* 2020. № 73(2). P. 325–328. DOI: 10.36740/WLek202002123

- 175 Kovchun A.V., Prystupa L.N. Contents of C-reactive protein in patients with chronic obstructive pulmonary disease and anemia. *Topical issues of theoretical medicine*: abstr. book of Intern. scient. and pract. conf. of stud., postgrad. and young scient., Sumy, Oct. 17-19, 2018. Sumy. 2018. 51 p.
- 176 Kuriakose Ph. Anemia: An Approach to Evaluation, 2014. *CHRISMED Journal of Health and Research*. 2015. Vol. 2. No. 2, P. 95. DOI:10.4103/2348-3334.153250.
- 177 Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview / Guyatt G. H. et al. *Journal of General Internal Medicine*. 1992. Vol. 7. No. 2. P. 145–153. DOI:10.1007/bf02598003.
- 178 Laurell C. B., Eriksson S. The electrophoretic  $\alpha_1$ -globulin pattern of serum in  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1963. Vol. 15. No. 2. P. 132–140. DOI: 10.1080/00365516309051324.
- 179 Le Comorbidités Dans La BPCO / Brinchault G. et al. *Revue De Pneumologie Clinique*. 2015. Vol. 71. No. 6. P. 342–349. DOI: 10.1016/j.pneumo.2015.09.009.
- 180 Lee P., Peng H., Gelbart T., Beutler E. The IL-6 and lipopolysaccharide-induced transcription of hepcidin in HFE, transferrin receptor 2, and 2-microglobulin-deficient hepatocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004. Oct. Vol. 101. No. 25. P. 9263–9265. DOI:10.1073/pnas.0403108101.
- 181 Lin J.-L., Thomas S. P. Current perspectives of oxidative stress and its measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2010. Vol. 7. No. 4. P. 291–306. DOI:10.3109/15412555.2010.496818.
- 182 Macro- and microelements determination in children with rotavirus infection / Smiyan O. I. et al. *Zaporozhye Medical Journal*. 2018. No. 3. DOI:10.14739/2310-1210.2018.3.130456

- 183 Malondialdehyde Level in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations / Voskresenska N. et al. *European Respiratory Journal*. 2015. Vol. 46: OA2920 DOI:10.1183/13993003.congress-2015.oa2920. URL: [https://erj.ersjournals.com/content/46/suppl\\_59/OA2920.article-info](https://erj.ersjournals.com/content/46/suppl_59/OA2920.article-info)
- 184 Mannino D. M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *European Respiratory Journal*. 2008. Vol. 32. No. 4, 2008. P. 962–969. DOI:10.1183/09031936.00012408.
- 185 Mapel D. Insights into COPD comorbidities from the olin study and other large databases. *COPD: Journal Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2011. Vol 8. No. 6. P. 397-399. DOI:10.3109/15412555.2011.636555.
- 186 Mapel D. W., Dedrick D., Kourtney, Davis K. Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the veterans administration medical system, 1991–1999. *COPD: Journal Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2005. vol 2. No. 1. P. 35–41. DOI:10.1081/COPD-200050671.
- 187 Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease / Franciosi L. G. et al. *Respiratory Research*. 2006. Oct. Vol. 7. No. 1, 2006. DOI: 10.1186/1465-9921-7-74.
- 188 Marković M., Majkić-Singh N., Subota V. Usefulness of soluble transferrin receptor and ferritin in iron deficiency and chronic disease. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2005. Vol. 65. No. 7. P. 571–576. DOI:10.1080/00365510500206542.
- 189 Means R. T. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Current hematology reports*. 2003. Vol. 2. No. 2. P. 116–121.
- 190 Measurements of serum ferritin used to predict concentrations of iron in bone marrow in anemia of chronic disease / Coenen J. L. et. al. *Clinical Chemistry*. 1991. Jan. Vol. 37. No. 4, P. 560–563. DOI:10.1093/clinchem/37.4.560.

- 191 Mechanism of the cardioprotection of RhEPO pretreatment on suppressing the inflammatory response in ischemia–reperfusion / Liu X. et al. *Life Sciences*. 2006. Vol. 78. No. 19. P. 2255–2264. DOI:10.1016/j.lfs.2005.09.053.
- 192 Mendez M. A., Monteiro C. A., Popkin B. M. Overweight exceeds underweight among women in most developing countries. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005. Jan. Vol. 81. No. 3. P. 714–721. DOI:10.1093/ajcn/81.3.714.
- 193 Nehring S. M., Goyal A., Bansal P., Patel B. C. C Reactive Protein. *StatPearls*, StatPearls Publishing, 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>
- 194 Nemeth E., Ganz T. Anemia of Inflammation. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2014. Vol. 28. No. 4. P. 671–681. DOI:10.1016/j.hoc.2014.04.005.
- 195 Nesterovska O., Stupnytska G., Fediv O., Stupnytska A. Effectiveness of long-term treatment with erythromycin in patients with Asthma-COPD overlap syndrome. *European Respiratory Journal*, 2019. Sep. No. 54 (suppl 63), PA4234. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA4234> URL: [https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl\\_63/PA4234](https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/PA4234)
- 196 Neutrophil elastase increases airway epithelial nonheme iron levels / Fischer B. M. et al. *Clinical and Translational Science*. 2009. Vol. 2. No. 5. P. 333–339. DOI:10.1111/j.1752-8062.2009.00151.x.
- 197 Oxidative stress responses in human bronchial epithelial cells exposed to cigarette smoke and vapor from tobacco- and nicotine-containing products / Munakata S. et al. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2018. Vol. 99. P. 122–128. DOI:10.1016/j.yrtph.2018.09.009.
- 198 Parappil A., Depczynski B., Collett P., Marks G. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. *Respirology*. 2010. Vol. 15. No. 6. P. 918–922. DOI:10.1111/j.1440-1843.2010.01781.x.

- 199 Park C. H., Valore E. V., Waring A. J., Ganz T. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *Journal of Biological Chemistry*. 2000. Nov. Vol. 276. No. 11. P. 7806–7810. DOI:10.1074/jbc.m008922200.
- 200 Park S. K., Larson J. L. The relationship between physical activity and metabolic syndrome in people with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Cardiovascular Nursing*. 2014. Vol. 29. No. 6. P. 499–507. DOI:10.1097/jcn.0000000000000096.
- 201 Particulate matter in cigarette smoke alters iron homeostasis to produce a biological effect / Ghio A. J. et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008. Vol. 178. No. 11. P. 1130–1138. DOI:10.1164/rccm.200802-334oc.
- 202 Pathophysiology of hereditary hemochromatosis / Fleming R. E. et al. *Seminars in liver disease*. 2005. Vol. 25. No. 4. P. 411-419. DOI:10.1055/s-2005-923313
- 203 Peculiarities of antibiotic-associated diarrhea development in children with acute respiratory infections / Popov S. V. et al. *Wiadomości Lekarskie*. 2019. Vol. 72. No. 1, P. 79-83. ALUNA. DOI:10.36740/wlek201901115
- 204 Pei-Jung L., Shaya F. T., Scharf S. M. Economic implications of comorbid conditions among medicaid beneficiaries with COPD. *Respiratory Medicine*. 2010. vol 104. No. 5. P. 697–704. Elsevier BV. DOI:10.1016/j.rmed.2009.11.009.
- 205 Pertseva T., Konopkina L., Babenko A. A new perspective on bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap: potential diagnostic criteria. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. Vol. 73. No. 7. P. 1480–1483. ALUNA, DOI:10.36740/wlek202007131
- 206 Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic inflammation in rats / Theurl I. et al. *Blood*. 2011. Mar. Vol. 118. No. 18, P. 4977–4984. DOI:10.1182/blood-2011-03-345066.

- 207 Pinto-Plata V. M. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax*. Vol. 61. No. 1. 2005. P. 23–28. DOI:10.1136/thx.2005.042200.
- 208 Pirotte M. Guiot J., Beguin Y., Louis R. Anemia in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease, a comorbidity more common than previously thought. *Rev Med Liege*. 2016. Vol. 71. No. 11. P. 488–494.
- 209 Plasma levels and metabolism of acsdkp in patients with chronic renal failure: relationship with erythropoietin requirements / Meur Y. Le. et al. *American Journal of Kidney Diseases*. 2001. Vol. 38. No. 3. P. 510–517. DOI:10.1053/ajkd.2001.26839.
- 210 Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia / Gasche Ch. et al. *American Journal of Gastroenterology*. 2001. Vol. 96. No. 8. P. 2382–2387. DOI:10.1111/j.1572-0241.2001.04094.x.
- 211 Prevalence of anemia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: comparison to other chronic diseases / John M. et al. *International Journal of Cardiology*. 2006. Vol. 111. No. 3. P. 365–370. DOI:10.1016/j.ijcard.2005.07.043.
- 212 Prevalence of anemia in patients with COPD and its potential impact on morbidity of COPD patients / Parveen Sh. et al. *International Journal of Clinical Medicine*. 2014. Vol. 5. No. 8. P. 452–458. DOI:10.4236/ijcm.2014.58063.
- 213 Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure / Meer P. V. D. et al. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 44. No. 1, 2004. P. 63–67., DOI:10.1016/j.jacc.2004.03.052.
- 214 Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy / Chambellan A. et al. *Chest*. 2005. Vol. 128. No. 3. P. 1201–1208. DOI:10.1378/chest.128.3.1201.

- 215 Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease / Barnes P. J. et al. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*. 2006. Vol. 174. No. 1. P. 6–14. DOI:10.1164/rccm.200510-1659pp.
- 216 Rahman I. Oxidative Stress and Redox Regulation of Lung Inflammation in COPD. *European Respiratory Journal*. 2006. Jan. Vol. 28. No. 1. P. 219–242. DOI:10.1183/09031936.06.00053805.
- 217 Red cell macrocytosis in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease / Tsantes A. E. et al. *Respiratory Medicine*. 2004. Vol. 98. No. 11. P. 1117–1123. DOI:10.1016/j.rmed.2004.04.002.
- 218 Reduction of inflammatory cytokine expression and oxidative damage by erythropoietin in chronic heart failure / Li Y. et al. *Cardiovascular Research*. 2006. Vol. 71. No. 4, Jan. P. 684–694. DOI:10.1016/j.cardiores.2006.06.003.
- 219 Relationship between obesity and iron deficiency anemia: is there a role of hepcidin? Sal Ertan et al. *Hematology*. 2018. Vol. 23. No. 8, Oct. P. 542–548. DOI:10.1080/10245332.2018.1423671.
- 220 Role of anemia in home oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients / Copur A. S. et al. *American Journal of Therapeutics*. 2015. Vol. 22. No. 5. P. 361–366. DOI: 10.1097/mjt.0b013e3182785f7c.
- 221 Rossi J.-F., Lu Z.-Y., Jourdan M., Klein B. Interleukin-6 as a therapeutic target. *Clinical Cancer Research*. 2015. Vol. 21. No. 6. P. 1248–1257. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-14-2291.
- 222 Roy Cindy N., Enns C. A. Iron Homeostasis: New Tales from the Crypt. *Blood*. 2000. Vol. 96. No. 13. P. 4020–4027. DOI:10.1182/blood.v96.13.4020.h8004020\_4020\_4027.
- 223 Santos-Silva A., Ribeiro S., Reis F., Belo L. Hepcidin in chronic kidney disease anemia. *Vitamins and Hormones Iron Metabolism: Hepcidin*. 2019. P. 243–264. DOI:10.1016/bs.vh.2019.01.012.



- 224 Sarkar M., Rajta P. N., Khatana J. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, pathogenesis, and potential impact. *Lung India*. 2015. Vol. 32. No. 2. p. 142. DOI:10.4103/0970-2113.152626.
- 225 Schönhofer B., Böhrer H., Köhleret D. Blood transfusion facilitating difficult weaning from the ventilator. *Anaesthesia*. 1998. Vol. 53. No. 2. P. 181–184. DOI:10.1046/j.1365-2044.1998.00275.x.
- 226 Schönhofer B., Wenzel M., Geibel M., Schonhofer B. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Critical Care Medicine*. 1998. Vol. 26. No. 11. P. 1824–1828. DOI:10.1097/00003246-199811000-00022.
- 227 Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin / Nicolas G. et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002. Feb. Vol. 99. No. 7. P. 4596–4601. DOI:10.1073/pnas.072632499.
- 228 Similowski T. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *European Respiratory Journal*. 2006. Jan. Vol. 27. No. 2, P. 390–396. DOI:10.1183/09031936.06.00143704.
- 229 Socioeconomic disparities and the familial coexistence of child stunting and maternal overweight in Guatemala / Lee J. et al. *Economics & Human Biology*. 2012. Vol. 10. No. 3. P. 232–241. DOI:10.1016/j.ehb.2011.08.002.
- 230 Soluble transferrin receptor (sTfR), ferritin, and sTfR/log ferritin index in anemic patients with nonhemato-logic malignancy and chronic inflammation / Lee J. et al. *Clinical Chemistry*. 2002. Vol. 48. No. 7. P. 1118-1121.
- 231 Spivak J. L. Iron and the anemia of chronic disease. *Oncology (Huntingt)*. 2002. № 16. Suppl. 10, P. 25–33.
- 232 Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001. Jan. Vol. 16. No. 7. P. 36–40. DOI:10.1093/ndt/16.suppl\_7.36.

- 233 Stoller J. K., Aboussouan L. S. A Review of  $\alpha$ 1-Antitrypsin Deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012. Vol. 185. No. 3. P. 246–259. DOI:10.1164/rccm.201108-1428ci.
- 234 Structural features of bone marrow / Romaniuk A. et al. *Interventional Medicine And Applied Science*. vol 8. No. 3. 2016. P. 121–126. DOI:10.1556/1646.8.2016.3.3.
- 235 Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- $\alpha$ , in vivo / Mohamed-Ali V. et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997. Vol. 82. No. 12, P. 4196–4200. DOI:10.1210/jcem.82.12.4450.
- 236 Suominen P., Möttönen T., Rajamäki A., Irjala K. Single values of serum transferrin receptor and transferrin receptor ferritin index can be used to detect true and functional iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis & Rheumatism*. 2000. Vol. 43. No. 5. p. 1016. DOI:10.1002/1529-0131(200005)43:5<1016::aid-anr9>3.0.co;2-3.
- 237 Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients / Akpinar Evrim Eylem et al. *Tuberkuloz Ve Toraks*, 2012. P. 230–237., DOI:10.5578/tt.4018.
- 238 Tashkin D. P. Michael E. W. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018. Vol. 13. P. 335–349. DOI:10.2147/COPD.s152291.
- 239 Testing for Alpha-1 antitrypsin in COPD in outpatient respiratory clinics in Spain: a multilevel, cross-sectional analysis of the EPOCONSUL Study / Rubio M. C. et al. *Plos One*. Vol. 13. No. 6, 2018, DOI:10.1371/journal.pone.0198777.
- 240 The diagnosis of iron deficiency in patients with rheumatoid arthritis and anemia: An algorithm using simple laboratory measures / Mulherin D. et al. *J Rheumatol*. 1996. № 23. p. 237.

- 241 The association of metabolic syndrome with adipose tissue hormones and insulin resistance in patients with COPD without Co-morbidities / Minas M. et al. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2011. Vol. 8. No. 6. P. 414–420. DOI:10.3109/15412555.2011.619600.
- 242 The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease / Celli B. R. et al. *New England Journal Of Medicine*. 2004. Vol. 350. No. 10. P. 1005–1012. DOI: 10.1056/nejmoa021322.
- 243 The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult / Sandhaus Robert A. et al. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. 2016. Vol. 3. No. 3. 2016. P. 668–682. DOI: 10.15326/jCOPDf.3.3.2015.0182.
- 244 The impact of obesity and insulin resistance on iron and red blood cell parameters: a single center, cross-sectional study / Altunoğlu Esmâ et al. *Turkish Journal of Hematology*. 2014 Jan. Vol. 31. No. 1, P. 61–67. DOI:10.4274/tjh.2012.0187.
- 245 The importance of log ferritin and transferrin /log ferritin in differentiating iron deficiency anemia from anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis patients / Abdel-Noor R et al. *Egypt J Immunology*. 2019. Vol. 26. No. 1. P. 141–150.
- 246 The influence of uric acid level on erythrocyte morphology in normotensive patients / Kovalenko Y. L. et al. *Wiadomości Lekarskie*. 2019. Vol 72. No. 11. DOI:10.36740/wiadlek201911103
- 247 The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Marquis K. et al. *J Cardiopulm Rehabil*. 2005. Vol. 25. No. 4. P. 226–232
- 248 The rat model of COPD skeletal muscle dysfunction induced by progressive cigarette smoke exposure: a pilot study / Su J. et al. *BMC Pulmonary Medicine*. 2020. Vol. 20. No. 1. DOI:10.1186/s12890-020-1109-y.

- 249 The role of inflammatory biomarkers like precursors of COPD stability during long-term follow-up / Konopkina L. et al. *European Respiratory Journal*. 2019. Sep. No. 54 (suppl 63) PA4271.
- 250 The type I BMP receptor Alk3 is required for the induction of hepatic hepcidin gene expression by interleukin-6 / Mayeur C. et al. *Blood*. 2014. Mar. Vol. 123. No. 14. P. 2261–2268. DOI:10.1182/blood-2013-02-480095.
- 251 Theophylline treatment may adversely affect the anoxia-induced erythropoietic response without suppressing erythropoietin production / Tsantes A. E. et al. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2003. Vol. 59. No. 5-6, Jan. 2003. P. 379–383. DOI:10.1007/s00228-003-0640-0.
- 252 Thomas C., Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clinical Chemistry*. 2002. Vol. 48. No. 7. P. 1066-1076.
- 253 Tilg H., Herbert T., Hanno U., Arthur K., Günter W. Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation. *The Journal of Immunology*. 2002. Vol. 169. No. 4. P. 2204–2209. DOI:10.4049/jimmunol.169.4.2204.
- 254 Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS / Kemna E. et al. *Blood*. 2005. Jan. Vol. 106. No. 5. P. 1864–1866.. DOI:10.1182/blood-2005-03-1159.
- 255 Translational control during the acute phase response. Ferritin synthesis in response to interleukin-1 / Rogers J. T. et al. *J Biol Chem*. 1990. Vol. 265. p. 14572.
- 256 Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiologica Scandinavica*. 2005. Vol. 184. No. 4. P. 285–293. DOI:10.1111/j.1365-201x.2005.01468.x.
- 257 Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure / Swedberg K. et al. *New England Journal of Medicine*. 2013. Vol. 368. No. 13. P. 1210–1219. DOI:10.1056/nejmoa1214865.
- 258 Truksa J., Lee P., Beutler E. The role of STAT, AP-1, E-Box and TIEG motifs in the regulation of hepcidin by IL-6 and BMP-9: Lessons from

- human HAMP and murine Hamp-1 and Hamp-2 gene promoters. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2007. Vol. 39. No. 3. P. 255–262. DOI:10.1016/j.bcmed.2007.06.014.
- 259 Truksa J., Lee P., Beutler E. Two BMP responsive elements, STAT, and BZIP/HNF4/COUP motifs of the hepcidin promoter are critical for BMP, SMAD1, and HJV Responsiveness. *Blood*. Vol. 113. No. 3. 2009. P. 688–695. DOI: 10.1182/blood-2008-05-160184.
- 260 Tumor necrosis factor  $\alpha$ , its soluble receptor i, and -308 gene promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis with or without amyloidosis: implications for the pathogenesis of nephropathy and anemia of chronic disease in reactive amyloidosis / Maury C. P. J. et al. *Arthritis & Rheumatism*. 2003. Vol. 48. No. 11, P. 3068–3076. DOI:10.1002/art.11294.
- 261 Tzanavari T., Giannogonas P., Karalis K. P.TNF- $\alpha$  and obesity. *Current Directions in Autoimmunity TNF Pathophysiology*. 2010. P. 145–156. DOI:10.1159/000289203.
- 262 Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American society of clinical oncology and the American society of hematology / Rizzo J. D. et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2002. Jan. Vol. 20. No. 19. P. 4083–4107. DOI:10.1200/jco.2002.07.177.
- 263 Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Reviews*. 2002. Vol. 16. No. 2. P. 87–96. DOI: 10.1054/blre.2002.0193.
- 264 Weiss G., Ganz T., Goodnough L. T. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019. Mar. Vol. 133. No. 1. P. 40–50. DOI:10.1182/blood-2018-06-856500.
- 265 Weiss G., Goodnough L. T. Anemia of chronic disease. *New England Journal of Medicine*. 2005. Oct. Vol. 352. No. 10. P. 1011–1023. DOI: 10.1056/nejmra041809.
- 266 Wilson A. et al., Reyes E., Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature.

- The American Journal of Medicine*. 2004. Vol. 116. No. 7. P. 44–49. DOI:10.1016/j.amjmed.2003.12.011.
- 267 Wood I., Trayhurn P. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity” *Biochemical Society Transactions*. 2005. Jan. Vol. 33. No. 5, P. 1078. DOI:10.1042/bst20051078.
- 268 World health report - archive. *World Health Organization*. URL: <http://www.who.int/whr/previous/en/>
- 269 Wrighting D. M., Andrews N. C. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. 2006. Jan. Vol. 108. No. 9, P. 3204–3209. DOI:10.1182/blood-2006-06-027631.
- 270 Yamasaki K., Eeden SFV. Lung macrophage phenotypes and functional responses: role in the pathogenesis of COPD. *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19. No. 2. P. 582. DOI:10.3390/ijms19020582
- 271 Zhao P., Stephens J. M. STAT1, NF-KB and ERKs play a role in the induction of lipocalin-2 expression in adipocytes. *Molecular Metabolism*. 2013. Vol. 2. No. 3. P. 161–170. DOI:10.1016/j.molmet.2013.04.003.

## ДОДАТКИ

## Додаток А

## Список публікацій здобувача за темою дисертації

- 1 Ковчун А. В., Кмита В. В., Приступа Л. Н. Клінічно-функціональна характеристика хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від показників червоного паростка крові та вмісту розчинних трансферинових рецепторів. *Львівський клінічний вісник*. 2018. № 4 (24). С.33–38. DOI:10.25040/lkv2018.04.033 (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України, Google Scholar, Index Copernicus).
- 2 Ковчун А. В., Кмита В. В., Медведєва І. М., Приступа Л. Н. Показники обміну заліза у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Буковинський медичний вісник*. 2018. Т. 22, № 4(88). С. 54–61. DOI: 10.24061/24130737XXII.4.88.2018. (Здобувач: участь в обстеженні хворих, статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, Ulrichsweb™ Global Serials Directory, наукометричних і спеціалізованих баз даних Google Scholar, Index Copernicus International (Польща).
- 3 Ковчун А. В., Кмита В. В., Бондаркова А. М., Приступа Л. Н. Механізми розвитку та клінічне значення анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2018. Т. 6. № 4. С. 359–370. DOI: 10.21272/jsemr.2018.6(4):359–370 (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та формулювання висновків). Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України.
- 4 Ковчун А. В., Кмита В. В., Приступа Л. Н. Особливості діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018. № 4(22). С. 621–625. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(4)-07 (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України, Google Scholar.
- 5 Приступа Л. Н., Ковчун А. В., Кмита В. В., Бондаркова А. М., Кучма Н. Г., Дудченко І. О., Рудика О. М. Спосіб диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: пат. 127627 Україна № 03131, заявл. 26.03.2018; опубл. 10.08.2018. Бюл. № 15.
- 6 Ковчун А. В., Приступа Л. Н. Лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Астма та алергія*. 2020. № 1. С.28–36 DOI: 10.31655/2307-3373-2020-1-28-36 (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України, Google Scholar, Index Copernicus, WorldCat.
- 7 Kovchun A., Smilianov V., Kuchma N., Kachkovska V., Prystupa L. The impact of systemic inflammation on anemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. № 73(2). P. 325–328. DOI: 10.36740/WLek202002123 (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал внесено до PUBMED/MEDLINE, Scopus, Index Copernicus, EBSCO, Polish Medical Bibliography, Ministry of Science and Higher Education.
- 8 Ковчун А. В., Качковська В.В., Швачко Д. В., Дада С., Приступа Л. Н. Спосіб лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне

- захворювання легень: пат. 143848 Україна. № 202002068; заявл. 27.03.2020; опубл. 10.08.2020. Бюл. № 15.
- 9 Ковчун А. В., Приступа Л. Н. Показники червоної крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини». – Суми, 23-24 квітня 2015р. – Суми: Сумський державний університет, 2015. – С. 59.
  - 10 Ковчун А. В., Приступа Л. Н. Показники гемограми у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Актуальні питання теоретичної та практичної медицини*: зб. тез доп. IV Міжнар. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчен., м. Суми, 21–22 квітня 2016 р., Т. 2. Суми, 2016. С. 57-58.
  - 11 Приступа Л. Н., Ковчун А. В. Кількісні показники стану еритроцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за наявності анемії. *Перспективи розвитку медичної науки і освіти*: зб. тез доп. Всеукр. наук.-метод. конф., що присв. 25-річчю мед. інст. Сумськ. держ. універ., м. Суми, 16-17 лист. 2017 р., Суми, 2017. С. 101–102.
  - 12 Приступа Л. Н., Ковчун А. В. Клініко-функціональні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень за наявності анемії. *Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини*: зб. тез доп. V Міжнар. наук.-пр.конф. студ. та мол. вч., м. Суми, 20-21 квітня 2017 р., Суми, 2017. С. 259–260.
  - 13 Kovchun A.V., Prystupa L.N. Contents of C-reactive protein in patients with chronic obstructive pulmonary disease and anemia. *Topical issues of theoretical medicine*: abstr. book of Intern. scient. and pract. conf. of stud., postgrad. and young scient., Sumy, Oct. 17-19, 2018. Sumy. 2018. 51 p. (форма участі – доповідь).
  - 14 Ковчун А. В., Приступа Л. Н. Вміст гепсидину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією. *Медична наука – 2018*: Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. мол. вчен. м. Полтава, 16 лист. 2018 р. Полтава, 2018. С. 20.
  - 15 Ковчун А. В., Приступа Л.Н. Особливості диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів*: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф, м. Тернопіль, 11–12 жовт. 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 25–26.
  - 16 Kovchun A., Kmyta V., Prystupa L. Systemic inflammation in patients with COPD and anemia of chronic disease. *European Respiratory Journal*. № 54(63), (Madrid, Sep 2019) PA2584; DOI: 0.1183/13993003.congress-2019.PA2584 (форма участі – стендова доповідь). *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Web of Science*.
  - 17 Ковчун А. В., Шевцова К. О, Приступа Л. Н. Аналіз клінічної ефективності лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення. Міжнародна пульмонологічна школа*: матеріали VIII наук. симпоз., м. Тернопіль, 1–3 жовтня, 2020, Тернопіль, 2020. С. 31–32.
  - 18 Kovchun A., Pustova A., Shevtsova K., Prystupa L. Laboratory efficacy of treatment of anemia of chronic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Biomedical perspectives II*: Abst. book of the Intern. Scient. Conf. of Stud., Postgrad. and Young Scient., Sumy, Oct. 20–22, 2020. Sumy. 99 p. (форма участі – стендова доповідь).
  - 19 Kovchun A., Prystupa L. Correction of the anemia of chronic disease among COPD patients. *2020 ERS International Congress*: *European Respiratory Journal* № 56(64), 2020. PA2986. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2986 (форма участі – стендова доповідь). *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Web of Science*.



## Копії актів впровадження та патентів на корисну модель

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП СОР «Сумська  
обласна клінічна лікарня»

В. В. Горох

“ ” 2020 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** удосконалення диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31; д. мед. н., професор Приступа Людмила Никодимівна; здобувач наукового ступеня, аспірант кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Ковчун Анна Володимирівна.
3. **Джерело інформації:** Приступа Л. Н., Ковчун А. В., Кмита В. В., Бондаркова А. М., Кучма Н. Г., Дудченко І. О., Рудика О. М. “Спосіб диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень”. Патент на корисну модель UA № 127627 U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2018 03131 від 26.03.2018. Опубл. 10.08.2018, бюлетень № 15.
4. **Місце впровадження:** впроваджено в лікувальний процес пульмонологічного відділення КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня».
5. **Термін впровадження:** з 1.09.2020 р. по 30.10.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 20
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** верифікація типу анемії у хворих на ХОЗЛ дозволяє своєчасно призначити відповідну схему лікування
8. **Зауваження, пропозиції:** пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

Відповідальний за впровадження:

завідувачка пульмонологічним відділенням

Н.А. Череди́ченко

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Директор КНП СОР «Сумська  
обласна клінічна лікарня»

В. В. Горох

2020 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** оптимізація лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31; д. мед. н., професор Приступа Людмила Никодимівна; здобувач наукового ступеня, аспірант кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Ковчун Анна Володимирівна.
3. **Джерело інформації:** Ковчун А. В., Приступа Л. Н., Качковська В.В., Швачко Д. В., Дада С., Приступа Л. Н. «Спосіб лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.» Патент на корисну модель UA № 143848 U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2020 02068 від 27.03.2020. Опубл. 10.08.2020, бюлетень № 15.
4. **Місце впровадження:** впроваджено в лікувальний процес пульмонологічного відділення КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня».
5. **Термін впровадження:** з 1.09.2020 р. по 30.10.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 20
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** покращення якості життя, зменшення рівня диспное та кількості клінічних проявів ХОЗЛ та АХЗ.
8. **Зауваження, пропозиції:** пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

Відповідальний за впровадження:

завідувачка пульмонологічним відділенням

Н.А. Чередніченко

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

В.о. генерального директора  
обласного комунального  
некомерційного підприємства  
«Чернівецька обласна  
клінічна лікарня»



Цинтар С.А.

» \_\_\_\_\_ 2020 р.

### **АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** удосконалення диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31; д. мед. н., професор Приступа Людмила Никодимівна; здобувач наукового ступеня, аспірант кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Ковчун Анна Володимирівна.
3. **Джерело інформації:** Приступа Л. Н., Ковчун А. В., Кмита В. В., Бондаркова А. М., Кучма Н. Г., Дудченко І. О., Рудика О. М. «Спосіб диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень». Патент на корисну модель UA № 127627 U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2018 03131 від 26.03.2018. Опубл. 10.08.2018, бюлетень № 15.
4. **Місце впровадження:** пульмонологічне відділення
5. **Термін впровадження:** з 02 січня 2020 р. по 02 березня 2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 12
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** верифікація типу анемії у хворих на ХОЗЛ дозволяє своєчасно призначити відповідну схему лікування
8. **Зауваження, пропозиції:** пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

Відповідальна за впровадження: завідувачка пульмонологічного відділення,  
д.мед.н. С.В. Коваленко

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

В.о. генерального директора  
обласного комунального  
некомерційного підприємства  
«Чернівецька обласна  
клінічна лікарня»



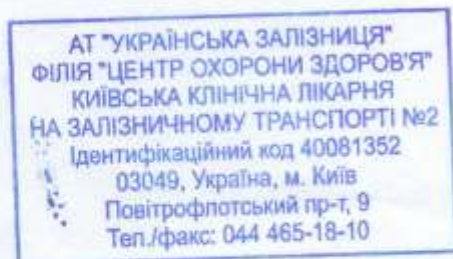
Цинтар С.А.

2020 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** оптимізація лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31; д. мед. н., професор Приступа Людмила Никодимівна; здобувач наукового ступеня, аспірант кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Ковчун Анна Володимирівна.
3. **Джерело інформації:** Ковчун А. В., Приступа Л. Н., Качковська В.В., Швачко Д. В., Дада С., Приступа Л. Н. «Спосіб лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.» Патент на корисну модель UA № 143848 U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2020 02068 від 27.03.2020. Опубл. 10.08.2020, бюлетень № 15.
4. **Місце впровадження:** пульмонологічне відділення
5. **Термін впровадження:** з 02 січня 2020 р. по 02 березня 2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 12
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** покращення якості життя, зменшення рівня диспное та кількості клінічних проявів ХОЗЛ та АХЗ.
8. **Зауваження, пропозиції:** пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

Відповідальна за впровадження: завідувачка пульмонологічного відділення,  
д.мед.н. С.В. Коваленко



ЗАТВЕРДЖУЮ

" 8 " серпень 2020 р.

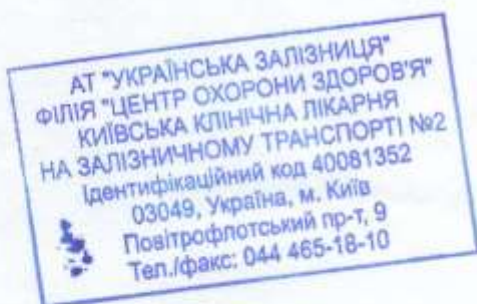
## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** удосконалення диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
- Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31; д. мед. н., професор Приступа Людмила Никодимівна; здобувач наукового ступеня, аспірант кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Ковчун Анна Володимирівна.
- Джерело інформації:** Приступа Л. Н., Ковчун А. В., Кмита В. В., Бондаркова А. М., Кучма Н. Г., Дудченко І. О., Рудика О. М. "Спосіб диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень". Патент на корисну модель UA № 127627 U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2018 03131 від 26.03.2018. Опубл. 10.08.2018, бюлетень № 15.
- Місце впровадження:**
- Термін впровадження:** з 14.01 2020 р. по 30.12 2020 р.
- Загальна кількість спостережень:** 250
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** верифікація типу анемії у хворих на ХОЗЛ дозволяє своєчасно призначити відповідну схему лікування
- Зауваження, пропозиції:** пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

Відповідальний за впровадження:



*Приступа*



ЗАТВЕРДЖУЮ

“ 8 ” серпень 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** оптимізація лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31; д. мед. н., професор Приступа Людмила Никодимівна; здобувач наукового ступеня, аспірант кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Ковчун Анна Володимирівна.
3. **Джерело інформації:** Ковчун А. В., Приступа Л. Н., Качковська В.В., Швачко Д. В., Дада С., Приступа Л. Н. «Спосіб лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.» Патент на корисну модель UA № 143848 U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2020 02068 від 27.03.2020. Опубл. 10.08.2020, бюлетень № 15.
4. **Місце впровадження:**
5. **Термін впровадження:** з 14.01 2020 р. по 30.12 2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 250
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** покращення якості життя, зменшення рівня диспное та кількості клінічних проявів ХОЗЛ та АХЗ.
8. **Зауваження, пропозиції:** пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

Відповідальний за впровадження



*Людмила Приступа*



ЗАТВЕРДЖУЮ  
Перший проректор СУДУ

В.Д. Карпуша

2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** оптимізація лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
1. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31; д. мед. н., професор Приступа Людмила Никодимівна; аспірант кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Ковчун Анна Володимирівна.
2. **Джерело інформації:** Ковчун А. В., Приступа Л. Н., Качковська В.В., Швачко Д. В., Дада С., Приступа Л. Н. «Спосіб лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.» Патент на корисну модель UA № 143848 U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2020 02068 від 27.03.2020. Опубл. 10.08.2020, бюлетень № 15.
3. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини медичного інституту Сумського державного університету, протокол № 2 від «18» вересня 2020 р.
4. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Ковчун Анни Володимирівни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо оптимізації лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
5. **Термін впровадження:** з вересня 2020 р. постійно впродовж навчального року
6. **Зауваження і пропозиції:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження:

доцент Г.А. Фадєєва



Перший проректор СУДУ

В.Д. Карпуша

2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

2. **Назва пропозиції для впровадження:** оптимізація лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
7. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31; д. мед. н., професор Приступа Людмила Никодимівна; аспірант кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Ковчун Анна Володимирівна.
8. **Джерело інформації:** Ковчун А. В., Приступа Л. Н., Качковська В.В., Швачко Д. В., Дада С., Приступа Л. Н. «Спосіб лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.» Патент на корисну модель UA № 143848 U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2020 02068 від 27.03.2020. Опубл. 10.08.2020, бюлетень № 15.
9. **Впроваджено** на кафедрі сімейної медицини з курсом дерматовенерології медичного інституту Сумського державного університету, протокол № 4 від «28» вересня 2020 р.
10. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Ковчун Анни Володимирівни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо оптимізації лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
11. **Термін впровадження:** з вересня 2020 р. постійно впродовж навчального року
12. **Зауваження і пропозиції:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження:

доцент А.В. Жаркова





ЗАТВЕРДЖУЮ

2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** удосконалення диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31; д. мед. н., професор Приступа Людмила Никодимівна; аспірант кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Ковчун Анна Володимирівна.
3. **Джерело інформації:** Приступа Л. Н., Ковчун А. В., Кмита В. В., Бондаркова А. М., Кучма Н. Г., Дудченко І. О., Рудика О. М. "Спосіб диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень". Патент на корисну модель UA № 127627 U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2018 03131 від 26.03.2018. Опубл. 10.08.2018, бюлетень № 15.
4. **Впроваджено** у науково-педагогічний процес на кафедрі внутрішньої медицини 1 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» (ДЗ «ДМА»), протокол № 3 від «28» вересня 2020 р.
5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Ковчун Анни Володимирівни у науково-педагогічному процесі поглибили знання аспірантів щодо диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
6. **Термін впровадження:** з 01.09.2020 р. по 28.09.2020 р.
7. **Зауваження і пропозиції:** немає

---



---



---

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри  
внутрішньої медицини 1  
ДЗ «ДМА»  
д. мед. н., професор

Л.І.Конопкіна

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
ВДНЗ України «Буковинський державний  
медичний університет»



доцент І.В. Геруш

« \_\_\_\_\_ 2020 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва впровадження:** Оптимізація лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
2. **Установа розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31;
3. **Автори:** д. мед. н., професор Приступа Людмила Никодимівна; аспірант кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Ковчун Анна Володимирівна.
4. **Джерело інформації:** Ковчун А. В., Приступа Л. Н., Качковська В.В., Швачко Д. В., Дада С., Приступа Л. Н. «Спосіб лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.» Патент на корисну модель UA № 143848 U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2020 02068 від 27.03.2020. Опубл. 10.08.2020, бюлетень № 15.
5. **Впроваджено в педагогічний процес:** на кафедрі внутрішньої медицини та інфекційних хвороб.
6. **Строки впровадження:** з 01.04.20 р. по 01.10.20 р.
7. **Джерело впровадження:** лекційний матеріал, семінарські, практичні заняття.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** використання результатів дослідження Ковчун Анни Володимирівни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо оптимізації лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
9. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб,  
д.мед.н., професор

О.І. Федів

«12» завідувач 2020 р.



ЗАТВЕРДЖУЮ

2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** оптимізація лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31; д. мед. н., професор Приступа Людмила Никодимівна; аспірант кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Ковчун Анна Володимирівна.
3. **Джерело інформації:** Ковчун А. В., Приступа Л. Н., Качковська В.В., Швачко Д. В., Дада С., Приступа Л. Н. «Спосіб лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.» Патент на корисну модель UA № 143848 U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2020 02068 від 27.03.2020. Опубл. 10.08.2020, бюлетень № 15.
4. **Впроваджено** у науково-педагогічний процес на кафедрі внутрішньої медицини І Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» (ДЗ «ДМА»), протокол № 3 від «28» вересня 2020 р.
5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Ковчун Анни Володимирівни у науково-педагогічному процесі поглибили знання аспірантів щодо оптимізації лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
6. **Термін впровадження:** з 01.09.2020 р. по 28.09.2020 р.
7. **Зауваження і пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри  
внутрішньої медицини І  
ДЗ «ДМА»  
д. мед. н., професор

Л.І.Конопкіна

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Ректор Львівського національного медичного  
університету ім. Данила Галицького  
академік НАМН України  
проф. Зімонковський Б.С.



2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** удосконалення диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31; д. мед. н., професор Приступа Людмила Никодимівна; аспірант кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Ковчун Анна Володимирівна.
3. **Джерело інформації:** Приступа Л. Н., Ковчун А. В., Кмита В. В., Бондаркова А. М., Кучма П. Г., Дулченко І. О., Рудика О. М. "Спосіб диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень". Патент на корисну модель UA № 127627 Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2018 03131 від 26.03.2018. Опубл. 10.08.2018, бюлетень № 15.
4. **Впроваджено** протокол №3 від «5» жовтня 2020 р.
5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Ковчун Анни Володимирівни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
6. **Термін впровадження:** з 1.09.2020 постійно впродовж навчального року
7. **Зауваження і пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри  
внутрішньої медицини №2  
к.мед.н., доц.

О.Й. Комарниця

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Ректор Львівського національного медичного  
університету ім. Данила Галицького  
академік НАМН України  
проф. Зіменковський Б.С.



\_\_\_\_\_ 2020 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** оптимізація лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31; д. мед. н., професор Приступа Людмила Никодимівна; аспірант кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Ковчун Анна Володимирівна.
3. **Джерело інформації:** Ковчун А. В., Приступа Л. Н., Качковська В.В., Швачко Д. В., Дада С., Приступа Л. Н. «Спосіб лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.» Патент на корисну модель UA № 143848U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2020 02068 від 27.03.2020. Опубл. 10.08.2020, бюлетень № 15.
4. **Впроваджено** протокол №3 від «5» жовтня 2020 р.
5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Ковчун Анни Володимирівни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо оптимізації лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
6. **Термін впровадження:** з 1.09.2020 постійно впродовж навчального року
7. **Зауваження і пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:

**Завідувач кафедри  
внутрішньої медицини №2  
к.мед.н., доц.**

**О.Й. Комариця**

ЗАТВЕРДЖУЮ

проктор з науково-педагогічної  
 роботи ІМУ імені О.О.Богомольця  
 професор О. М. Власенко

« \_\_\_\_\_ » 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** оптимізація лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
1. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31; д. мед. н., професор Приступа Людмила Никодимівна; аспірант кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Ковчун Анна Володимирівна.
2. **Джерело інформації:** Ковчун А. В., Приступа Л. Н., Качковська В.В., Швачко Д. В., Дада С., Приступа Л. Н. «Спосіб лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень». Патент на корисну модель UA № 143848U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2020 02068 від 27.03.2020. Опубл. 10.08.2020, бюлетень № 15.
3. **Впроваджено** на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, протокол № 10/20 від «08» 12.2020 р.
4. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Ковчун Анни Володимирівни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо оптимізації лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
5. **Термін впровадження:** з 01.09.2020 р. по 30.11.2020 р.
6. **Зауваження і пропозиції:** рекомендовано включення до навчального комплексу матеріалів з дисципліни пропедевтика внутрішньої медицини за темами: «Основні симптоми та синдроми при хронічному обструктивному захворюванні легень», «Основні симптоми та синдроми при анеміях» для студентів 3 курсу ВНМЗ України IV р.а..

Відповідальний за впровадження:  
 проф. Мальчевська Т.Й.

доц. Пленова О.М.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор СумДУ

В.Д. Карпуша

«    »

2020 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** удосконалення диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31; д. мед. н., професор Приступа Людмила Никодимівна; аспірант кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Ковчун Анна Володимирівна.
3. **Джерело інформації:** Приступа Л. Н., Ковчун А. В., Кмита В. В., Бондаркова А. М., Кучма Н. Г., Дудченко І. О., Рудика О. М. "Спосіб диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень". Патент на корисну модель UA № 127627 U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2018 03131 від 26.03.2018. Опубл. 10.08.2018, бюлетень № 15.
4. **Впроваджено** на кафедрі сімейної медицини з курсом дерматовенерології медичного інституту Сумського державного університету, протокол № 4 від «28» вересня 2020 р.
5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Ковчун Анни Володимирівни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
6. **Термін впровадження:** з вересня 2020 р. постійно впродовж навчального року
7. **Зауваження і пропозиції:**

---



---



---

Відповідальний за впровадження:



доцент А. В. Жаркова



Перший проректор СумДУ

В.Д. Карпуша

2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** удосконалення диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31; д. мед. н., професор Приступа Людмила Никодимівна; аспірант кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Ковчун Анна Володимирівна.
3. **Джерело інформації:** Приступа Л. Н., Ковчун А. В., Кмита В. В., Бондаркова А. М., Кучма Н. Г., Дудченко І. О., Рудика О. М. "Спосіб диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень". Патент на корисну модель UA № 127627 U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2018 03131 від 26.03.2018. Опубл. 10.08.2018, бюлетень № 15.
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини медичного інституту Сумського державного університету, протокол № 2 від «18» вересня 2020 р.
5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Ковчун Анни Володимирівни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
6. **Термін впровадження:** з вересня 2020 р. постійно впродовж навчального року
7. **Зауваження і пропозиції:**

---



---



---

Відповідальний за впровадження:

доцент Г.А. Фадєєва



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
ВДНЗ України «Буковинський державний  
медичний університет»



доцент І.В. Геруш

« \_\_\_\_\_ » 2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва впровадження:** удосконалення диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
2. **Установа розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31;
3. **Автори:** д. мед. н., професор Приступа Людмила Никодимівна; аспірант кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Ковчун Анна Володимирівна.
4. **Джерело інформації:** Приступа Л. Н., Ковчун А. В., Кмита В. В., Бондаркова А. М., Кучма Н. Г., Дудченко І. О., Рудика О. М. «Спосіб диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень». Патент на корисну модель UA № 127627 U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2018 03131 від 26.03.2018. Опубл. 10.08.2018, бюлетень № 15.
5. **Впроваджено в педагогічний процес на кафедрі внутрішньої медицини та інфекційних хвороб.**
6. **Строки впровадження:** з 01.04.20 р. по 01.10.20 р.
7. **Джерело впровадження:** лекційний матеріал, семінарські, практичні заняття.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** використання результатів дослідження Ковчун Анни Володимирівни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень..
9. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб,  
д.мед.н., професор

О.І. Федів

« 12 » \_\_\_\_\_ 2020 р.



МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **127627** (13) **U**  
(51) МПК  
**G01N 33/50** (2006.01)

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2018 03131</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>26.03.2018</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.08.2018</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.08.2018, Бюл.№ 15</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Приступа Людмила Никодимівна (UA), Ковчун Анна Володимирівна (UA), Кмита Владислава Володимирівна (UA), Бондаркова Анна Миколаївна (UA), Кучма Наталія Григорівна (UA), Дудченко Ірина Олександрівна (UA), Рудика Олександр Миколайович (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007 (UA)</b></p>
--	--

**(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ АНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

**(57) Реферат:**

Спосіб диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень включає обов'язкове визначення вмісту в сироватці крові заліза та феритину. Визначають також вміст розчинних трансферинових рецепторів, гемоглобіну та гепсидину, і якщо визначено підвищений вміст розчинних трансферинових рецепторів та гепсидину на фоні зниженого вмісту гемоглобіну та сироваткового заліза, а феритину в межах норми - діагностують залізодефіцитну анемію. За умови визначення вмісту розчинних трансферинових рецепторів та сироваткового заліза в межах норми у поєднанні зі зниженим вмістом гемоглобіну та підвищеним вмістом феритину і гепсидину - діагностують анемію хронічних захворювань.

**UA 127627 U**

(11) **143848**(19) **UA**

(51) МПК

**G01N 33/50 (2006.01)****A61K 33/26 (2006.01)****A61P 7/06 (2006.01)**

(21) Номер заявки: **u 2020 02068**

(22) Дата подання заявки: **27.03.2020**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.08.2020**

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **10.08.2020, Бюл. № 15**

(72) Винахідники:  
**Пристапа Людмила  
 Никодимівна, UA,  
 Ковчун Анна  
 Володимирівна, UA,  
 Качковська Владислава  
 Володимирівна, UA,  
 Швачко Дмитро  
 В'ячеславович, UA,  
 Стефан Дада, UA**

(73) Власник:  
**СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ  
 УНІВЕРСИТЕТ,  
 вул. Римського-Корсакова, 2,  
 м. Суми, 40007, UA**

(54) Назва корисної моделі:

**СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, що включає проведення загального аналізу крові та оцінку рівня гемоглобіну і сироваткового заліза з наступним проведенням антианемічної терапії препаратом з рекомбінантного еритропоєтину людини підшкірно, який **відрізняється** тим, що для верифікації типу анемії додатково проводять дослідження крові за показниками обміну заліза, такими як феритин та розчинні рецептори трансферину, і при визначенні анемії хронічного запалення хворому проводять лікування, за умови негативних результатів за шкалами Уельса, сахарозним комплексом гідроксиду заліза (III) "Суфер" дозуванням 100 мг внутрішньовенно та "Емавейлом" як рекомбінантним еритропоєтином людини дозуванням 3000 МО 3 рази на тиждень протягом 4 тижнів.