

DOI: 10.26693/jmbs05.06.150

УДК 616.24-007.271-036.12:616.008-078:[616.131-008.331.1+616.124.2-005.8-036.8]-08

Ніколаєва К. Л.

## ДИНАМІКА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ЛЕГЕНЕВОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ФОНІ ХОЗЛ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти  
Міністерства охорони здоров'я України», Україна

ekaterina-mileyko@ukr.net

Хронічне обструктивне захворювання легенів значно впливає на якість життя, істотно обмежуючи фізичні можливості хворих і є однією з головних причин захворюваності та смертності в сучасному суспільстві. У даний час, проблема коморбідності для пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легенів вельми актуальна, найбільш часто у хворих цієї категорії зустрічається гіпертонічна хвороба. На сьогодні встановлено, що порушення в імунній системі визначаються при дуже великій групі захворювань, в тому числі, як при хронічному обструктивному захворюванні легенів так і при гіпертонічній хворобі.

*Мета* дослідження – оцінити динаміку маркерів запалення у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою під впливом лікування.

Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 170 хворих у віці від 40 до 65 років з хронічним обструктивним захворюванням легенів, з яких 123 мали легеневу гіпертензію (з яких 87 мали гіпертонічну хворобу II стадії і 36 були без гіпертонічної хвороби) та 47 осіб були без легеневої гіпертензії. Вибірка пацієнтів проводилася у період з 2015 по 2018 рр. на базі Кошівської лікарні Запорізької обласної ради.

Результати цього дослідження вказують на роль запалення, а точніше рівнів ВЧ С-РБ та ІЛ-6, в патогенезі легеневої гіпертензії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів. Рівень ВЧ С-РБ у групі хворих легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легенів склав 10,46 [6,24 ; 15,30] мг/л і був достовірно вище, як проти значення в групі хворих хронічним обструктивним захворюванням легенів без легеневої гіпертензії, так і в порівнянні з групою здорових осіб. Підвищення рівня ІЛ-6 було в групі хворих легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легенів достовірно вище на 57 % у порівнянні зі значенням у групі хронічного обструктивного захворювання легенів без легеневої гіпертензії та в 7,4 раза значення у групі здорових осіб, ( $p < 0,05$ ). Порівнюючи підгрупи хворих

в залежності від варіанту загострення хронічного обструктивного захворювання легенів рівень ВЧ С-РБ та ІЛ-6 були достовірно вищим в підгрупі з інфекційним типом загострення у порівняно з підгрупою неінфекційного типу загострення хронічного обструктивного захворювання легенів. Через 12 місяців лікування при додаванні до базисної терапії рофлуміласту було виявлено статистично значуще розходження рівнів ІЛ-6, ВЧ-СРБ та ІЛ -10 у плазмі хворих з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легенів у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

**Ключові слова:** маркери запалення, легенева гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легенів, гіпертонічна хвороба.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи «Обґрунтування впливу прозапальних факторів, оксидативного стресу та ендотеліальної функції на прогресування легеневої гіпертензії в фазі загострення хронічного обструктивного захворювання легенів та підходи до медикаментозної корекції» (№ держреєстрації 0115 У 001798) кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». У рамках зазначеної теми автором проведено визначення маркерів ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легенів.

**Вступ.** Хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ) значно впливає на якість життя, істотно обмежуючи фізичні можливості страждаючих ним людей. Поширеність ХОЗЛ у всьому світі становить близько 7,6 %, і є однією з головних причин захворюваності та смертності в сучасному суспільстві. Рівень смертності істотно збільшується з віком після 45 років, за даними ВОЗ це четверта причина смерті у світі, при цьому 5,6 % всіх смертей обумовлене саме ХОЗЛ. На думку експертів GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), смертність від ХОЗЛ до 2030 переміститься на третє місце серед усіх причин смерті [1, 2].

У даний час вельми актуальна проблема коморбідності для пацієнтів з ХОЗЛ, найбільш часто у хворих цієї категорії зустрічається гіпертонічна хвороба (ГХ). На сьогодні встановлено, що порушення в імунній системі визначаються при дуже великій групі захворювань, і це в повній мірі відноситься, як до ХОЗЛ так і до ГХ. Обидва захворювання характеризуються розвитком системного запалення, при якому імунні механізми беруть участь у формуванні даних патологій, а також в їх прогресуванні. Однак імунологічні характеристики хворих на ХОЗЛ у констеляції з ГХ, залишаються ще мало вивченими. Механізми взаємного впливу цих захворювань вельми суперечливі про що свідчать неоднозначні дані дослідників [3, 4, 5].

Актуальною медико-соціальною проблемою сучасності є розвиток легеневої гіпертензії (ЛГ) у пацієнтів які мають ХОЗЛ. В Україні даних про поширеність і смертність від ЛГ та її різних форм немає, що пов'язано з відсутністю єдиного методично-консультативного центру та реєстру цих пацієнтів [6, 7].

Механізми формування ЛГ при ХОЗЛ у поєднанні з ГХ залишаються маловивченими і, ймовірно, обумовлені мультифакторним впливом. Одним з факторів є запалення. Процеси запалення і ремоделювання судинної стінки нероздільні, вони доповнюють один одного і беруть участь у формуванні ЛГ. Дослідники задаються питанням, яка роль запальних механізмів у розвитку ЛГ, і чи можливо використовувати лабораторні маркери запалення в якості критеріїв ефективності лікування у хворих з ЛГ на тлі ХОЗЛ? Визначення біомаркерів системної запальної відповіді може бути корисним напрямком у визначенні ефективності лікування пацієнтів зазначеної категорії [8].

Системне запалення на сучасному етапі розглядають як одну з основних причин прогресування порушень з боку серцево-судинної системи при ХОЗЛ. У зв'язку з цим головною метою лікування хворих з ХОЗЛ є зниження вираженості запального процесу. Нові перспективи протизапальної терапії цього захворювання дослідники пов'язують з препаратами з класу інгібіторів фосфодіестерази-4. Інгібітори фосфодіестерази-4 на сьогодні включені у оновлені рекомендації GOLD, що базуються на принципах доказової медицини в якості нового класу препаратів для лікування хворих з ХОЗЛ. У керівництві зазначається, що його дія зменшення запального процесу, який клінічно проявляється у пацієнтів з ХОЗЛ [9, 10].

Рофлуміласт є селективним ІФДЕ-4, який має протизапальну дію, зменшує запалення, яке лежить у основі ХОЗЛ. Він є відносно новим агентом, що використовується у пацієнтів з ХОЗЛ, тому вельми цікавим є визначення його ефективності

при коморбідних станах, що визначило мету даного дослідження.

**Мета дослідження** – оцінити динаміку маркерів запалення у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою під впливом лікування.

**Матеріал та методи дослідження.** Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 170 хворих у віці від 40 до 65 років з ХОЗЛ, з яких 123 мали ЛГ (з яких 87 мали ГХ II стадії і 36 були без ГХ) та 47 осіб були без ЛГ. У період 2015-2018 років проводили обстеження пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні Комунальної установи «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради. Практичну здорову 31 особу обстежили в амбулаторних умовах.

**Критеріями включення** у дослідження були: пацієнти чоловічої і жіночої статі від 40 до 65 років; відома тривалість ХОЗЛ більше 1 року; інформована згода пацієнта для участі у дослідженні.

**Критеріями виключення** із дослідження були: не контрольована артеріальна гіпертензія; гіпертонічна хвороба III стадії; наявність декомпенсованого цукрового діабету; наявність інфаркту міокарда в анамнезі; хронічна серцева недостатність IIБ-III стадії; онкологічні захворювання; наявність протипоказань щодо призначення препаратів та їх компонентів; наркоманія, алкогольна залежність, наявність психічних розладів; відмова хворого від участі в дослідженні.

Після підписання «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні» досліджуваним були проведені загальноклінічні, інструментальні та лабораторні обстеження з метою верифікації діагнозу та визначення супутньої патології. Методи дослідження були обрані згідно наказів МОЗ України № 555 від 27.06.13 року та № 614 від 21.06.2016 року з урахуванням рекомендацій GOLD (2016). На групі пацієнтів розподіляли після встановлення відповідності їх щодо критеріїв включення / виключення дослідження залежно від наявності легеневої гіпертензії:

- у першу групу увійшли 123 хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ (медіана віку склала 59,0 [51,0 ; 65,0] років);
- другу - 47 пацієнтів з ХОЗЛ без ЛГ (медіана віку склала 58,0 [50,0 ; 65,0] років);
- третю групу склала 31 практично здорова особа (медіана віку склала 56,0 [54,0 ; 58,0] років).

**Характеристика хворих залучених у дослідження.** У групі хворих на ЛГ на фоні ХОЗЛ 24 (19, %) хворих мали II ступень GOLD і 99 (80,5 %) – III ступень GOLD, у групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ було 11 (23,4 %) осіб мали II ступень GOLD і 36

(76,6 %) – III ступень GOLD. Групи хворих були зіставні за ступень GOLD ( $p > 0,05$ ).

У групі ЛГ на фоні ХОЗЛ медіана середнього тиску в легеневій артерії склала (СТЛА) 31,00 [29,00 ; 42,00] мм рт. ст. 3 I ступенем ЛГ було 84 (68,3 %) пацієнта і 39 (31,7 %) хворих мали II ступінь ЛГ.

Визначення ВЧ С-РБ, ІЛ-6, ІЛ-10 проводили у плазмі крові методом ІФА за допомогою стандартних наборів: «ВЧ С-РБ-ІФА-Бест», «ІЛ-6-ІФА-Бест», «ІЛ-10-ІФА-Бест» згідно з доданою інструкцією. Оптичну щільність оцінювали за допомогою спектрофотометрії при довжині хвилі  $\lambda = 450$  нм. Величину екстенції визначали за допомогою напівавтоматичного планшетного аналізатора «SUNRISE TS» (Австрія). Вміст ВЧ С-РБ у плазмі крові виражали у мг/л, інтерлейкіну-6 (інтерлейкіну-10) – визначали в пг/мл.

**Лікування пацієнтів.** Пацієнтам рекомендували припинити паління, підтримувати фізичну активність. У якості базисної терапії призначали комбінацію селективного агоніста  $\beta_2$ -адренорецепторів форматерол («Adamed», Польща) 12 мкг 1 інгаляція 2 рази на добу та М-холіноблокатор тривалої дії у вигляді тиотропія броміду («Спірива респігат», Німеччина) 2,5 мкг 2 дози 1 раз на добу. З метою контроль артеріального тиску пацієнти застосовували валсартан 160 мг на добу у поєднанні з амлодипіном 5 мг на добу. Методом адаптованої рандомізації пацієнтам з ЛГ на фоні ХОЗЛ у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії призначали інгібітор фосфодіестерази-4 – рофлуміласт (Даксас, Takeda, Німеччина) 500 мг 1 раз на добу. Було сформовано дві підгрупи: перша – базисної терапії ( $n = 43$ ) і друга з рофлуміластом ( $n = 44$ ). Термін спостереження склав 12 місяців.

**Статистична обробка отриманих результатів.** Проводили визначення розподілу даних використанням критерію Шапіро-Уїлка, далі використовували метод описової статистики з розрахунком медіани та міжквартильного розмаху Ме [25 ; 75], вказували обсяг аналізованої групи ( $n$ ). У разі порівняння більше двох незалежних змінних застосовували дисперсійний аналіз (ANOVA), з подальшими post-hoc аналізом. У разі розподілу даних, відмінних від нормального використовували непараметричний аналог ANOVA – метод Kruskal-Wallis.

Порівняння двох груп з параметричним розподілом проводили за допомогою критерія Стьюден-

та (t-тест): непарний – для порівняння незалежних вибірок і парний – при вивченні динаміки показників у середині груп. При розподілі, відмінному від нормального, аналізували за допомогою непараметричних тестів: при порівнянні двох незалежних вибірок – метод Манна-Уїтні (U-тест), а при оцінці динамічних змін усередині груп – метод Вілкоксона (W-тест). За рівень статистичної значущості ( $p$ ) приймали рекомендований для медико-біологічних досліджень нижче 0,05. Оцінку динаміки показників під впливом терапії проводили з розрахунком  $\Delta\%$  індивідуально для кожного пацієнта. У подальшому обчислювали Ме [25 ; 75] для  $\Delta\%$  по вибірці за допомогою описової статистики.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Оцінювали рівні маркерів системної запальної відповіді в обстежених осіб. Результати представлені в таблиці 1.

**Таблиця 1** - Маркери запалення в обстежених осіб (Ме [25 ; 75],  $n = 201$ )

Показник, одиниця вимірювання	ЛГ на фоні ХОЗЛ ( $n = 123$ )	ХОЗЛ без ЛГ ( $n = 47$ )	Здорові особи ( $n = 31$ )
	1	2	3
ВЧ С-РБ, мг/л	10,46 [6,24 ; 15,30]	7,30 [6,22 ; 9,18]	1,08 [0,96 ; 1,41]
p-рівень	$p_{1,2} = 0,02$	$p_{2,3} < 0,001$	$p_{1,3} = < 0,001$
ІЛ-6, пг/мл	8,90 [7,76 ; 9,93]	5,67 [4,44 ; 6,98]	1,20 [0,95 ; 1,57]
p-рівень	$p_{1,2} = < 0,001$	$p_{1,2} = < 0,001$	$p_{1,3} = < 0,001$
ІЛ-10, пг/мл	4,81 [4,29 ; 5,21]	4,87 [4,43 ; 5,28]	5,35 [4,97 ; 6,86]
p-рівень	$p_{1,2} = 1,0$	$p_{1,2} = < 0,01$	$p_{1,3} = < 0,001$
ІЛ-6 / ІЛ-10	1,84 [1,62 ; 2,07]	1,26 [0,95 ; 1,41]	0,21 [0,20 ; 0,25]
p-рівень	$p_{1,2} = < 0,001$	$p_{2,3} < 0,001$	$p_{1,3} = < 0,001$

Рівень ВЧ С-РБ у групі хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ склав 10,46 [6,24 ; 15,30] мг/л і був достовірно вище, як проти значення 7,30 [6,22 ; 9,18] мг/л в групі хворих ХОЗЛ без ЛГ ( $p < 0,05$ ), так і в порівнянні з групою здорових осіб, де цей показник був 1,08 [0,96 ; 1,41] мг/л, ( $p < 0,05$ ). Достовірно рівень ВЧ С-РБ в групі ЛГ на фоні ХОЗЛ був вище на 43,3 % у порівнянні з групою хворих ХОЗЛ без ЛГ та в 9,7 рази перевищував медіану даного показника в групі здорових осіб, ( $p < 0,05$ ).

Підвищення рівня ІЛ-6 було в групі хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ достовірно вище на 57 % у порівнянні зі значенням 5,67 [4,44 ; 6,98] пг/мл, ( $p < 0,05$ ) у групі ХОЗЛ без ЛГ і склав 8,90 [7,76 ; 9,93] пг/мл, та перевищує в 7,4 рази значення 1,20 [0,95 ; 1,57] пг/мл у групі здорових осіб, ( $p < 0,05$ ). Рівень ІЛ-6 також був достовірно вище в групі ХОЗЛ без ЛГ 5,67 [4,44 ; 6,98] пг/мл проти значення 1,20 [0,95 ; 1,57] пг/мл у здорових осіб, ( $p < 0,05$ ).

Медіана рівня ІЛ-10 була достовірно вищою в групі здорових осіб на 11,2 % та 10 % у порівнянні з групами хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ та ХОЗЛ

без ЛГ відповідно і складала 5,35 [4,97 ; 6,86] пг/мл, ( $p < 0,05$ ). Між групами хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ та ХОЗЛ без ЛГ достовірних відмінностей не виявлено, ( $p > 0,05$ ).

Співвідношення ІЛ-6 / ІЛ-10 у хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ складало 1,84 [1,62 ; 2,07] і достовірно перевищувало на 46 % медіану цього показника в групі ХОЗЛ без ЛГ, де цей показник склав 1,26 [0,95 ; 1,41], ( $p < 0,05$ ). У групах хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ та ХОЗЛ без ЛГ відзначалося достовірне збільшення цього показника в 8,8 та 6 рази проти рівня 0,21 [0,20 ; 0,25] у групі здорових осіб, ( $p < 0,05$ ).

Далі проводили кореляційний аналіз. Були визначені достовірні взаємозв'язки між наступними показниками: СТЛА і ВЧ С-РБ ( $R = +0,64$ ,  $p = 0,001$ ) ; СТЛА і ІЛ-6 ( $R = +0,67$ ,  $p = 0,001$ ) ; СТЛА і ІЛ-6 / ІЛ-10 ( $R = +0,42$ ,  $p = 0,001$ ).

Розподіляли рівнів маркерів запалення на підгрупи у залежності від неінфекційного і інфекційного загострення ХОЗЛ. Отримані результати представлені у **таблиці 2**.

**Таблиця 2** – Рівнів маркерів запалення пацієнтів з ЛГ у залежності від загострення ХОЗЛ (Ме [25 ; 75],  $n = 123$ )

Показник, одиниця вимірювання	Загострення ХОЗЛ	
	Неінфекційне (n = 53)	Інфекційне (n = 70)
ВЧ С-РБ, мг/л	6,14 [4,94 ; 11,19]	13,24 [9,47 ; 17,13]
p-рівень	p < 0,001	
ІЛ-6, пг/мл	7,78 [6,48 ; 9,05]	9,28 [8,56 ; 10,27]
p-рівень	p < 0,001	
ІЛ-10, пг/мл	4,90 [4,38 ; 5,66]	4,77 [4,26 ; 5,07]
p-рівень	p = 0,02	
ІЛ-6 / ІЛ-10	1,61 [1,46 ; 1,74]	1,97 [1,84 ; 2,18]
p-рівень	p < 0,001	

Порівнюючи підгрупи хворих в залежності від варіанту загострення ХОЗЛ рівень ВЧ С-РБ був достовірно вищим в підгрупі з інфекційним типом загострення у 2 рази порівняно з підгрупою неінфекційного типу загострення ХОЗЛ й склав 13,24 [9,47 ; 17,13] мг/л проти 6,14 [4,94 ; 11,19] мг/л відповідно, ( $p < 0,05$ ). Рівень ІЛ-6 склав 9,28 [8,56 ; 10,27] пг/мл в підгрупі з інфекційним типом загострення ХОЗЛ та був достовірно вищим на 19,3 % у порівнянні з підгрупою неінфекційного типу загострення ХОЗЛ, де цей показник був 7,78 [6,48 ; 9,05] пг/мл, ( $p < 0,05$ ).

Медіана показника ІЛ-10 підгрупи неінфекційного типу загострення ХОЗЛ складала 4,90 [4,38 ; 5,66] пг/мл і достовірно перевищувала цей показник в підгрупі з інфекційним типом загострення ХОЗЛ де рівень склав 4,77 [4,26 ; 5,07] пг/мл, ( $p < 0,05$ ). Співвідношення рівнів ІЛ-6/ІЛ-10 достовірно було вище в підгрупі з інфекційним типом за-

гострення ХОЗЛ - 1,97 [1,84 ; 2,18] у порівнянні з підгрупою неінфекційного типу загострення ХОЗЛ - 1,61 [1,46 ; 1,74] на 22,4 %, ( $p < 0,05$ ).

Маркерів запалення у хворих основної групи були проаналізовані в залежності від наявності ГХ. Отримані дані представлені у **таблиці 3**.

**Таблиця 3** – Рівнів маркерів запалення пацієнтів з ЛГ у залежності від наявності ГХ (Ме [25 ; 75],  $n = 123$ )

Показник, одиниця вимірювання	Наявність ГХ	
	Пацієнти без ГХ (n = 36)	Пацієнти з ГХ (n = 87)
ВЧ С-РБ, мг/л	10,44 [6,46 ; 14,68]	10,51 [6,18 ; 15,42]
p-рівень	p = 0,83	
ІЛ-6, пг/мл	8,82 [7,76 ; 9,94]	9,00 [7,76 ; 9,90]
p-рівень	p = 0,87	
ІЛ-10, пг/мл	4,85 [4,51 ; 5,15]	4,80 [4,24 ; 5,26]
p-рівень	p = 0,59	
ІЛ-6 / ІЛ-10	1,84 [1,58 ; 1,98]	1,84 [1,64 ; 2,13]
p-рівень	p = 0,60	

Аналіз маркерів запалення пацієнтів з ЛГ у залежності від наявності ГХ не виявив достовірних відмінностей показників ВЧ С-РБ, ІЛ-6, ІЛ-10 та співвідношення ІЛ-6 / ІЛ-10 між підгрупами хворих без ГХ та з ГХ ( $p > 0,05$ ). Далі аналізували динаміку рівнів маркерів запалення на тлі терапії через 12 місяців. Отримані результати представлені в **таблиці 4**.

Рівень ВЧ С-РБ при скринінгу хворих склав 10,53 [6,18 ; 17,04] мг/л в першій підгрупі і був порівняний зі значенням 9,51 [6,11 ; 14,82] мг/л другої підгрупи ( $p > 0,05$ ). Через 12 місяців було виявлено статистично значуще зниження на  $\Delta_1\% = -43,14\%$  даного показника до 6,69 [4,57 ; 10,56] мг/л в першій підгрупі і  $\Delta_2\% = -71,90\%$  до 5,49 [3,81 ; 8,36] мг/л у другій підгрупі. Значення ВЧ С-РБ через 12 місяців лікування статистично достовірно було нижче в підгрупі рофлуміласту 5,49 [3,81 ; 8,36] мг/л проти 6,69 [4,57 ; 10,56] мг/л в підгрупі базисної терапії ( $p < 0,05$ ).

На початку лікування рівень ІЛ-6 був порівняний між обома підгрупами – 9,00 [7,88 ; 10,14] пг/мл у першій і 8,69 [7,60 ; 9,83] пг/мл у другій ( $p > 0,05$ ). У першій підгрупі через 12 місяців лікування зниження даного показника було до 5,34 [4,93 ; 6,51] пг/мл і складало  $\Delta_1\% = -55,73\%$ , у другій підгрупі зниження було більш вираженим й складало  $\Delta_2\% = -73,85\%$ . Було виявлено статистично значуще розходження рівнів ІЛ-6 між підгрупами через 12 місяців лікування і складало 5,34 [4,93 ; 6,51] пг/мл в підгрупі базисної терапії проти 5,01 [4,28 ; 5,63] пг/мл в підгрупі рофлуміласту ( $p < 0,05$ ).

В обох підгрупах на початку спостереження були співставні значення ІЛ-10 - 4,82 [4,31 ; 5,26] пг/мл і 4,58 [4,21 ; 5,22] пг/мл в підгрупі базисної терапії і рофлуміласту відповідно ( $p > 0,05$ ). Більш вираже-

не збільшення даного показника через 12 місяців лікування відзначалося в підгрупі рофлуміласту  $\Delta_2\% = 11,25\%$ , ніж у підгрупі базисної терапії  $\Delta_1\% = 5,03\%$ , і при цьому досягалося статистично значуща відмінність між його рівнями 5,27 [4,83 ; 5,64] пг/мл проти 5,00 [4,65 ; 5,48] пг/мл відповідно, ( $p < 0,05$ ).

При скринінгу хворих не було статистично значущих відмінностей між підгрупами по рівню співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10, так у першій підгрупі 1,85 [1,66 ; 2,11] проти 1,83 [1,61 ; 2,14] у другій, ( $p > 0,05$ ). Через 12 місяців терапії в обох підгрупах рівень ІЛ-6/ІЛ-10 достовірно зменшився відповідно до 1,09 [0,92 ; 1,34], на  $\Delta_1\% = -67,90\%$  у підгрупі базисної терапії проти 0,91 [0,79 ; 1,10], на  $\Delta_2\% = -96,63\%$  в підгрупі рофлуміласту й було досягнуто статистично значуще розходження рівнів співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 між підгрупами через 12 місяців лікування, ( $p < 0,05$ ).

Останнім часом з'являється все більше робіт, в яких встановлено, що у хворих на ХОЗЛ у спостерігається зростання прозапальних медіаторів, які сприяють розвитку системного субклінічного запалення, це відбувається за рахунок залучення в процес запальних клітин з кровотоку, розвитку системної запальної відповіді. Синдром системної запальної відповіді – це типовий патологічний процес, що характеризується загальною запальною реактивністю ендотеліоцитів, плазматичних і клітинних факторів крові, сполучної тканини, а в завершальних стадіях мікроциркуляторними порушеннями в життєво важливих органах і тканинах. Крім того, він проявляється підвищенням концентрації циркулюючих цитокінів і активацією численних запальних клітин, що синтезують власні медіатори [11].

Отримані дані корелюють з результатами інших досліджень, які свідчать про те, що середня концентрація СРБ у хворих на ХОЗЛ підвищена, особливо у курців. У своєму дослідженні Р. Jorра et al. встановлено, що рівень СРБ у хворих на ХОЗЛ був достовірно вище при поєднанні з легеневою гіпертензією [12, 13].

Системне запалення в даний час визнано одним з компонентів ХОЗЛ. Результати цього до-

**Таблиця 4** – Динаміка рівнів маркерів запалення під впливом терапії (Ме [25 ; 75], n = 87)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи спостереження				р-рівень
	Перша (базисної терапії) (n = 43)		Друга (Рофлуміласту) (n = 44)		
	при скринінгу	через 12 місяців	при скринінгу	через 12 місяців	
	1	2	3	4	
ВЧ С-РБ, мг/л	10,53 [6,18 ; 17,04]	6,69 [4,57 ; 10,56]	9,51 [6,11 ; 14,82]	5,49 [3,81 ; 8,36]	$p_{1-3} = 0,66$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,02$
	$\Delta_1\% = -43,14$ [-61,71 ; -28,47]		$\Delta_2\% = -71,90$ [-89,06 ; -56,35]		
ІЛ-6, пг/мл	9,00 [7,88 ; 10,14]	5,34 [4,93 ; 6,51]	8,69 [7,60 ; 9,83]	5,01 [4,28 ; 5,63]	$p_{1-3} = 0,64$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,01$
	$\Delta_1\% = -55,73$ [-71,58 ; -42,42]		$\Delta_2\% = -73,85$ [-86,98 ; -56,70]		
ІЛ-10, пг/мл	4,82 [4,31 ; 5,26]	5,00 [4,65 ; 5,48]	4,58 [4,21 ; 5,22]	5,27 [4,83 ; 5,64]	$p_{1-3} = 0,98$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,03$
	$\Delta_1\% = 5,03$ [-0,19 ; 9,18]		$\Delta_2\% = 11,25$ [6,93 ; 17,18]		
ІЛ-6 / ІЛ-10	1,85 [1,66 ; 2,11]	1,09 [0,92 ; 1,34]	1,83 [1,61 ; 2,14]	0,91 [0,79 ; 1,10]	$p_{1-3} = 0,86$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
	$\Delta_1\% = -67,90$ [-87,41 ; -47,19]		$\Delta_2\% = -96,63$ [-115,43 ; -75,93]		

слідження вказують на роль запалення, а точніше ІЛ-6, в патогенезі ЛГ у хворих на ХОЗЛ. У пацієнтів з ХОЗЛ рівень ІЛ-6 корелював з МПАП. Отримані дані узгоджуються з даними, отриманими А. Chaouat і співавт., які встановили, що циркулюючі рівні прозапального цитокіну ІЛ-6 були вищими у хворих на ХОЗЛ, ніж у контрольній групі [14].

Формування субклінічного персистуючого запалення відбувається не тільки локально, в бронхолегеневій системі, але і призводить до розвитку системних ефектів, обумовлених порушенням балансу цитокінів в крові. У ряді досліджень було встановлено, що інтерлейкін-6 негативно впливає на кількість і функцію ендотеліальних клітин, які мобілізуються з кісткового мозку і беруть участь у васкулогенезі. На думку ряду дослідників, що займаються цією проблемою, підвищений вміст таких прозапальних цитокінів сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції [15].

**Висновки**

1. У хворих на ХОЗЛ при загостренні підвищується рівень маркерів системної запальної відповіді, що характеризується підвищенням концентрації ВЧ-СРБ, ІЛ-6 і зниженням рівня прозапального інтерлейкіну-10 у плазмі крові.
2. При виникненні легеневої гіпертензії у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ відбувається подальше підвищення рівня інтерлейкіну-6 і ВЧ-СРБ в плазмі крові.
3. Базисна терапія ефективно знижує маркери запалення у плазмі крові хворих.

4. При додаванні до базисної терапії рофлуміласту достовірно більш виражене зменшення концентрації ВЧ-СРБ, ІЛ-6 та збільшення інтерлейкіну-10 у плазмі крові хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

**Перспективи подальших досліджень.** Імунна система реагує на загострення ХОЗЛ і бере

участь у розвитку коморбідної патології. Зміни цитокінового профілю вносять дуже великий внесок у розвиток патологічних змін в бронхолегеневій системі. Однак механізми розвитку дисбалансу цих реакцій, а також їх значення в процесі ремоделювання серцево-судинної системи залишаються маловивченими.

## References

1. Dury R. COPD and emotional distress: not always noticed and therefore untreated. *British journal of community nursing*. 2016; 21(3): 138-141. doi: 10.12968/bjcn.2016.21.3.138
2. Rodriguez-Roisin R, Rabe KF, Vestbo J, Vogelmeier C, Agustí A. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 20th anniversary: a brief history of time. *European Respiratory Journal*. 2017; 50: 1700671. doi: 10.1183/13993003.00671-2017
3. Akramova EG. Problemy diagnostiki komorbidnykh form khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. Nauchnoye obozreniye [Problems of diagnostics of comorbid forms of chronic obstructive pulmonary disease. Scientific Review]. *Meditsinskiye nauki*. 2016; 3: 5-22. [Russian]
4. Chazova IE, Lazareva NV, Oshchepkova EV. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: clinical characteristics and treatment efficacy (according to the national register of arterial hypertension). *Therapeutic archive*. 2019; 91(3): 4-10. doi: 10.26442/00403660.2019.03.000110
5. Kochuyeva MM, Tymchenko HA, Zaikina YUO. Osoblyvosti protsesiv zapalennya pry kardiopul'monal'nyy polymorbidnosti [Features of inflammatory processes in cardiopulmonary polymorbidity]. *Mizhnarodnyy medychnyy zhurnal*. 2019; 1(97): 5-9. [Ukrainian]
6. Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, Sakamaki F, Emoto N, Kimura H, et al. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirology*. 2015; 20(5): 805-812. doi: 10.1111/resp.12530
7. Sirenko YuM, Zhyvylo IO, Radchenko HD. Stvorennia zahalnodержavnoho reiestru khvorykh iz lehenevoi hipertenzii - vymoha suchasnosti? [Creating a national registry of patients with pulmonary hypertension - a modern requirement?]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2016; 1: 41-46. [Ukrainian]
8. Zuo H, Xie X, Peng J, Wang L, Zhu R. Predictive value of novel inflammation-based biomarkers for pulmonary hypertension in the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Analytical Cellular Pathology*. 2019; 2019: 5189165. doi: 10.1155/2019/5189165
9. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 9: CD002309. doi: 10.1002/14651858.CD002309.pub5
10. Cazzola M, Rogliani P, Puxeddu E, Ora J, Matera MG. An overview of the current management of chronic obstructive pulmonary disease: can we go beyond the GOLD recommendations? *Expert review of respiratory medicine*. 2018; 12(1): 43-54. doi: 10.1080/17476348.2018.1398086
11. Morello Gearhart A, Cavallazzi R, Peyrani P, Wiemken TL, Furmanek S, Reyes-Vega A, et al. Lung Cytokines and Systemic Inflammation in Patients with COPD. *The University of Louisville Journal of Respiratory Infections*. 2017; 1(4): 1-4. doi: 10.18297/jri/vol1/iss4/4
12. Ardestani ME, Zaerin O. Role of serum interleukin 6, albumin and C-reactive protein in COPD patients. *Tanaffos*. 2015; 14(2): 134.
13. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest*. 2006; 130(2): 326-333. doi: 10.1378/chest.130.2.326
14. Chaouat A, Savale L, Chouaid C, Tu L, Sztrymf B, Canuet M, et al. Role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension. *Chest*. 2009; 136(3): 678-687. doi: 10.1378/chest.08-2420
15. MacNee W. Systemic inflammatory biomarkers and co-morbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of medicine*. 2013; 45(3): 291-300. doi: 10.3109/07853890.2012.732703

УДК 616.24-007.271-036.12:616.008-078:[616.131-008.331.1+616.124.2-005.8-036.8]-08

### **ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ХОБЛ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ Николаева Е. Л.**

**Резюме.** Хроническое обструктивное заболевание легких значительно влияет на качество жизни, существенно ограничивая физические возможности больных и является одной из главных причин заболеваемости и смертности в современном обществе. В настоящее время, проблема коморбидности

для пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких весьма актуальна, наиболее часто у больных этой категории встречается гипертоническая болезнь. На сегодня установлено, что нарушения в иммунной системе определяются при очень большой группе заболеваний, в том числе, как при хроническом обструктивном заболевании легких, так и при гипертонической болезни.

*Цель* исследования – оценить динамику маркеров воспаления у пациентов с легочной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких в сочетании с гипертонической болезнью под влиянием лечения.

Результаты исследования основаны на данных комплексного обследования 170 больных в возрасте от 40 до 65 лет с хроническим обструктивным заболеванием легких, из которых 123 имели легочную гипертензию (из которых 87 имели гипертоническую болезнь II стадии и 36 были без гипертонической болезни) и 47 человек были без легочной гипертензии. Выборка пациентов проводилась в период с 2015 по 2018 г. на базе Коммунального учреждения «Запорожская областная клиническая больница» Запорожского областного совета.

Результаты этого исследования указывают на роль воспаления, а точнее уровней ВЧ С-РБ и ИЛ-6, в патогенезе легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным заболеванием легких. Уровень ВЧ С-РБ в группе больных легочной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких составил 10,46 [6,24 ; 15,30] мг / л и был достоверно выше, как против значения в группе больных хроническим обструктивным заболеванием легких без легочной гипертензии, так и по сравнению с группой здоровых лиц. Повышение уровня ИЛ-6, в группе больных легочной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких достоверно выше на 57% по сравнению со значением в группе хронического обструктивного заболевания легких без легочной гипертензии и в 7,4 раза значение в группе здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). Сравнивая подгруппы больных, в зависимости от варианта обострения хронического обструктивного заболевания легких уровень ВЧ С-РБ и ИЛ-6 были достоверно выше в подгруппе с инфекционным типом обострения в сравнении с подгруппой неинфекционного типа обострения хронического обструктивного заболевания легких. Через 12 месяцев лечения при добавлении к базисной терапии рофлумиласта было выявлено статистически значимое различие уровней ИЛ-6, ВЧ-СРБ и ИЛ -10 в плазме больных с легочной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких в сочетании с гипертонической болезнью.

**Ключевые слова:** маркеры воспаления, легочная гипертензия, хроническое обструктивное заболевание легких, гипертоническая болезнь.

UDC 616.24-007.271-036.12:616.008-078:[616.131-008.331.1+616.124.2-005.8-036.8]-08

### **Dynamics of Inflammatory Markers in Patients with Pulmonary Hypertension on the Background of COPD combined with Hypertension under the Influence of Treatment**

**Nikolaieva K. L.**

**Abstract.** Chronic obstructive pulmonary disease significantly affects the quality of life, considerably limiting the physical capabilities of patients and is one of the main causes of morbidity and mortality in modern society. Currently, the problem of the comorbidity for the patients with chronic obstructive pulmonary disease is very relevant. The most common in patients of this category is hypertension. Today, it has been established that disorders in the immune system are detected in a very large group of diseases, including both chronic obstructive pulmonary disease and hypertension.

*The purpose of the study* was to evaluate the dynamics of inflammatory markers in the patients with pulmonary hypertension on the background of chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension under the influence of treatment.

*Material and methods.* The results of the study are based on data from a comprehensive survey of 170 patients aged 40 to 65 years with chronic obstructive pulmonary disease, of which 123 had pulmonary hypertension (of which 87 had stage II hypertension and 36 were without hypertension) and 47 people were without pulmonary hypertension. The patients were chosen in the period from 2015 to 2018 on the basis of the municipal institution "Zaporizhzhia regional clinical hospital" of the Zaporizhzhia regional council.

*Results and discussion.* The results of this study indicate the role of inflammation, or rather the levels of hs-CRP and IL-6, in the pathogenesis of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The level of hs-CRP among the patients with pulmonary hypertension on a background of chronic obstructive pulmonary disease made up 10.46 [6,24 ; 15,30] mg/l and was significantly higher as against the values in the group of patients with chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension and compared with group of healthy persons. The increase in the level of IL-6 in the group of patients having

pulmonary hypertension with chronic obstructive pulmonary disease is significantly higher by 57 % compared to the value in the group of chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension and by 7.4 times the value in the group of healthy individuals ( $p < 0.05$ ). Comparing the subgroups of patients, and depending on the variant of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, the level of hs-CRP and IL-6 was considerably higher in the subgroup with the infectious type of exacerbation compared with the subgroup of the non-infectious type of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.

*Conclusion.* After 12 months of treatment, when roflumilast was added to the basic therapy, we revealed a statistically significant difference in the levels of IL-6, hs-CRP and IL-10 in the plasma of patients with pulmonary hypertension on the background of chronic obstructive pulmonary disease **combined** with hypertension.

**Keywords:** markers of inflammation, pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, hypertension.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 07.09.2020 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*