

УДК 616.24 – 007.272 – 036.1 – 0071.3 – 002

Т.О. Перцева
Д.С. Михайличенко

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК КЛІНІКО– АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ДАНИХ ТА СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ

ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України»
(зав. - член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. Т.О. Перцева)
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of faculty therapy and endocrinology
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: mihailichenkod@mail.ru

Ключові слова: *хронічне обструктивне захворювання легень, системне запалення, С-реактивний протеїн*
Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammation, C-reactive protein*

Реферат. Взаимосвязь клинико-антропометрических данных и системного воспаления у больных ХОЗЛ. Перцева Т.А., Михайличенко Д.С. В последнее время значительное внимание уделяется изучению системного воспаления у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). Целью нашего исследования было установить взаимосвязь между клинико-антропометрическими, анамнестическими данными и уровнем системного воспаления у больных ХОЗЛ в стабильную фазу патологического процесса. По результатам исследования у 44% больных ХОЗЛ обнаружили повышенный уровень СРП (7,9 [7,1-10,9]). Показатель был достоверно выше по сравнению со здоровыми ($p=0,04$). На повышение уровня СРП в стабильную фазу заболевания влияют: степень табачной нагрузки по индексу пачка/лет ($p = 0,032$), длительность заболевания ($p=0,01$). Не установлена связь между уровнем СРП и ростом, весом, ФВД, стадией и категорией заболевания. Уровень СРП влиял на частоту обострений. Больные с повышенным уровнем СРП имели достоверно большее количество обострений за прошедший год ($r=0,50$; $p=0,01$). У больных, которые принимают любую, но постоянную терапию, уровень СРП ниже, чем у тех, кто постоянно терапию не принимает.

Abstract. Relation between clinical and anthropometric data and systemic inflammation in patients with COPD. Pertseva T.A., Mykhailychenko D.S. Recently, much attention is devoted to systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The aim of our study was to determine the relationship between clinical and anthropometric data with systemic inflammation in stable COPD patients. According to the study CRP levels were raised in 44% of patients (7.9 [7,1-10,9]). Serum CRP was significantly higher in stable COPD patients than in control subjects ($p=0.04$). CRP correlated well with the pack/years index ($p = 0,032$) and disease duration ($p=0,01$). It wasn't established link between CRP levels and height, weight, stage, disease category. CRP level affected the frequency of exacerbations ($r=0,50$; $p=0,01$). Patients with high CRP level had significantly more exacerbations in the past year ($p=0.01$). Patients who received any type of therapy for a long period of time had lower CRP levels, than patients who did not receive any therapy.

Актуальність. Останнім часом значна увага приділяється вивченню системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), яке є основним чинником появи позалегенових ефектів, погіршення прогнозу для пацієнта та зниження якості життя [4, 6].

Незважаючи на те, що існує досить багато маркерів запалення та постійно продовжується пошук «ідеального» маркера при ХОЗЛ, одним з доступних для визначення в клінічній практиці залишається С-реактивний протеїн (СРП). Він є хоча і неспецифічним, але дуже чутливим клініко-лабораторним індикатором запалення [2, 13].

Особлива увага приділяється вивченню рівня СРП як маркера хронічного персистуючого системного запалення у стабільну фазу перебігу

ХОЗЛ. Встановлено, що підвищення рівня СРП у хворих на ХОЗЛ служить несприятливим прогностичним фактором прогресування бронхообструкції та розвитку дихальної недостатності [8].

Так, у ряді досліджень рівень СРП у пацієнтів при стабільному ХОЗЛ був вищий порівняно зі здоровими і негативно корелював з функцією легень (ОФВ₁, ФЖСЛ), стадією за GOLD, толерантністю до фізичного навантаження [5, 9, 12].

Але є вчені, які отримали зворотні результати, так у 9 річному дослідженні, яке включало 1343 хворих, не виявлено зв'язку між рівнем СРП та щорічним зниженням ОФВ₁ [7]. У той же час у дослідженні з невеликою кількістю пацієнтів ($n=50$) кореляційного зв'язку між рівнем СРП та ФЗД також не виявлено [10].

Показано, що рівень СРП у хворих на ХОЗЛ знижується під впливом лікування інгаляційними глюкокортикостероїдами (ІГКС) [5, 11, 12]

Метою дослідження було встановлення взаємозв'язку між клініко-антропометричними, анамнестичними даними та рівнем системного запалення у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До дослідження було включено 50 амбулаторних хворих з установленим діагнозом ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу (чоловіків було 42 (84%), жінок – 8 (16%), середній вік становив $66,52 \pm 8,61$ року). Формування діагнозу ХОЗЛ проводили згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 року [3]. Усі хворі дали письмову згоду на проведення дослідження. У контрольну (третю) групу було включено 8 практично здорових добровольців, які ніколи не курили, з нормальними показниками функції зовнішнього дихання (ФЗД).

До дослідження не включались хворі, які мали гострі запальні захворювання та тяжку хронічну патологію.

У дослідженні аналізували клініко-анамнестичні дані; у всіх хворих визначались показники ФЗД за допомогою спірографа MasterLab (Jaeger, Німеччина): аналізувалися рівні об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ; проводився тест на зворотність бронхіальної обструкції з β_2 -агоністом короткої дії (сальбутамол 400 мкг), всі хворі були проанкетовані за допомогою шкали оцінки задишки mMRC та тесту оцінки ХОЗЛ (CAT).

В якості маркера системного запалення усім обстеженим був визначений плазмовий рівень СРП (мг/л) імунотурбодиметричним методом.

Отримані результати були оброблені за допомогою програми «Microsoft Office Excel» та «Statistica 6» із застосуванням методів параметричної та непараметричної статистики. Для порівняння двох незалежних груп показників використовувався t-тест з визначенням середніх величин (M) та стандартної помилки ($\pm m$) або тест Манна-Уїтні (U) з визначенням медіани (Me) та верхнього і нижнього квантилів ([25%–75%]). Залежність між змінними оцінювалась за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (R). Вірогідність відмінностей відносних показників (розподілу даних) проводилась за критерієм Хі-квадрат (χ^2). Значущими вважались відмінності між групами при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед усіх обстежених привертає увагу досить високий відсоток хворих 22 (44%) з підвищенням рівня СРП, незважаючи на стабільну фазу патологічного процесу та наявність базисної терапії. Тому виникла необхідність визначити фактори, які впливали на підвищення рівня СРП у цих хворих.

За результатами дослідження хворі були розподілені на дві групи залежно від рівня СРП. До першої групи увійшли 22 хворих з рівнем СРП вище 5,0 мг/л, до другої – 28 хворих з рівнем СРП нижче 5,0 мг/л. Таким чином, рівень СРП у 1 групі був 7,9 [7,1–10,9], у 2 групі 4,4 [3,9–3,6], у контрольній – 3,4 [3,1–3,9]. Очікувано, що хворі 1 групи за рівнем СРП статистично достовірно відрізнялися від другої ($p_{1-2}=0,009$) та контрольної групи ($p_{1-3}=0,04$), тоді як різниця між рівнем СРП в 2 групі та здоровими особами була несуттєва ($p_{2-3}=0,15$).

Під час аналізу клініко-анамнестичних та антропометричних даних виявили, що хворі обох груп та особи контрольної групи були порівняні за віком, вагою та зростом (табл. 1). Але хворі 1 та 2 груп не були порівняні за статтю, в групі з підвищеним СРП було достовірно більше жінок. При зіставленні рівня СРП окремо в чоловіків та жінок достовірної різниці не виявлено ($p=0,36$).

Хворі першої та другої груп достовірно не відрізнялися за статусом куріння. Але слід зазначити, що статистично достовірно хворі першої і другої груп відрізнялися за індексом пачка/рік та тривалістю захворювання (табл. 1). Хворі з підвищеним рівнем СРП мали більше тютюнове навантаження та стаж захворювання.

Оскільки найбільш поширеною супутньою патологією серед хворих на ХОЗЛ є серцево-судинна патологія [1], групи були зіставлені по розподілу цієї патології. Виявлено, що хворих на ішемічну хворобу серця в 1 групі було 14 (63,6%), у 2 – 15 (53,5%); гіпертонічну хворобу – 6 (27,2%) і 7 (25%) відповідно; один хворий першої групи страждав на цукровий діабет. Статистично достовірних відмінностей між групами за супутньою патологією не виявлено.

Важливо зазначити, що хворі першої групи мали більшу кількість загострень за минулий рік порівняно з хворими другої групи. Кількість загострень за минулий рік у хворих першої групи становила 2 [2-3], а у хворих другої групи – 1 [0-2] ($p=0,01$).

Провідною скаргою у хворих обох груп була задишка. Рівень задишки за шкалою mMRC у першій групі становив 2 [1-3] бали, в другій – 2 [1-2] бали, але достовірної різниці між рівнем

задишки не було виявлено ($p=0,43$). За результатами опитувальника САТ хворі обох груп також не відрізнялися (15,5 [13–22] і 12,0 [6–21] $p=0,61$).

За даними спірометрії в обох групах хворих переважали обструктивні порушення. Хоча в

першій групі хворих показники $ОФВ_1$ та індексу $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ були дещо нижчими, статистично достовірної різниці між групами виявлено не було (табл. 2).

Таблиця 1

Антропометричні дані обстежених хворих

Показники	Групи хворих			P
	група 1 (n=22)	група 2 (n=28)	група 3 (n=8)	
Вік, роки $M \pm m$,	63,24 \pm 1,66	61,72 \pm 1,75	57,82 \pm 2,31	$p_{1-2}=0,42$; $p_{1-3}=0,30$; $p_{2-3}=0,69$;
Стать				
Чоловіки	16 (72,7 %)	27 (96,4 %)	7 (87,5 %)	$p_{1-2}=0,04$;
жінки	6 (27,3 %)	1 (3,6 %)	1 (12,5 %)	$p_{1-3}=0,72$; $p_{2-3}=0,92$;
Вага, $M \pm m$, кг	84,13 \pm 3,17	86,24 \pm 2,86	81,56 \pm 1,35	$p_{1-2}=0,34$; $p_{1-3}=0,48$; $p_{2-3}=0,67$;
Зріст $M \pm m$ см	170,63 \pm 2,34	173,86 \pm 1,27	178,34 \pm 2,15	$p_{1-2}=0,20$; $p_{1-3}=0,24$; $p_{2-3}=0,17$;
Куріння:				
Курці n (%)	8 (40,9 %)	7 (25 %)	–	$p_{1-2}=0,38$
Екс-курці n (%)	8 (36,7 %)	16 (57,1 %)	–	$p_{1-2}=0,14$
Індекс пачка/рік серед екс- та активних курців Med [25 %–75 %]	40,5 [38,5–45,0]	29,9 [20,0–37,0]	–	$p_{1-2}=0,03$
Тривалість захворювання, Med [25 %–75 %]	8,0 [5,0–20,0]	6,0 [5,0–8,5]	–	$p_{1-2}=0,001$

Хворі двох груп не відрізнялися за категорією та стадіями згідно з класифікацією GOLD ($p > 0,05$), в обох групах переважали хворі категорії В і D та 2–3 стадій (рис. 1, 2). При порівнянні рівня СРП між хворими різних стадій захворювання визначили, що він був вищим у

хворих 3 та 4 стадії (7,9 [6,1–16,6]) порівняно з 1–2 стадіями (6,9 [6,6–8,2]), але статистично не достовірно ($p=0,21$). При розподілі хворих за категоріями рівень СРП також не відрізнявся ($p=0,67$). Так, у хворих категорій А і В він становив 7,9 [6,9–10,14], а у хворих категорій С і D – 7,9 [5,6–12,0].

Таблиця 2

Результати досліджень функції зовнішнього дихання хворих

Показники	Групи хворих		P
	група 1 (n=22)	група 2 (n=28)	
$ОФВ_{1\text{прет}}$ Med [25 %–75 %]	45,5 [39,9–60,8]	51,7 [41,1–60,2]	0,84
ФЖЕЛ, Med [25 %–75 %]	91,1 [76,9–98,2]	90,2 [74,9–98,3]	0,63
$ОФВ_1/ФЖЕЛ$ Med [25 %–75 %]	0,48 [0,39–0,65]	0,58 [0,34–0,63]	0,73

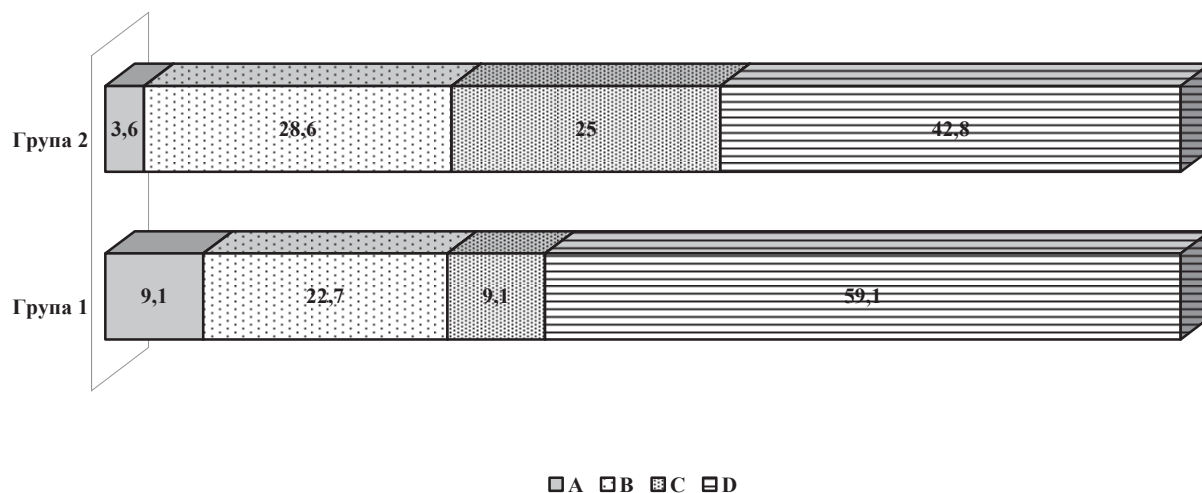


Рис. 1. Розподіл хворих за категоріями згідно з класифікацією GOLD 2013

На основі отриманих даних можна припустити, що на підвищений рівень СРП впливали: не сам факт куріння, а тютюнове навантаження за індексом пачка/рік, тривалість захворювання та кількість загострень. При проведенні кореляційного аналізу встановлений прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем СРП та тривалістю захворювання ($r=0,51$;

$p=0,01$) (рис. 4), індексом пачка/рік ($r=0,63$; $p=0,032$) (рис. 5), кількістю загострень за минулий рік ($r=0,50$; $p=0,01$) (рис. 3).

Нами не було встановлено достовірного вагомого впливу зросту ($r=-0,16$; $p=0,41$), ваги ($r=-0,16$; $p=0,43$) на рівень СРП. Ми також не отримали кореляційного зв'язку між ОФВ₁ та рівнем СРП ($r=-0,08$; $p=0,73$),

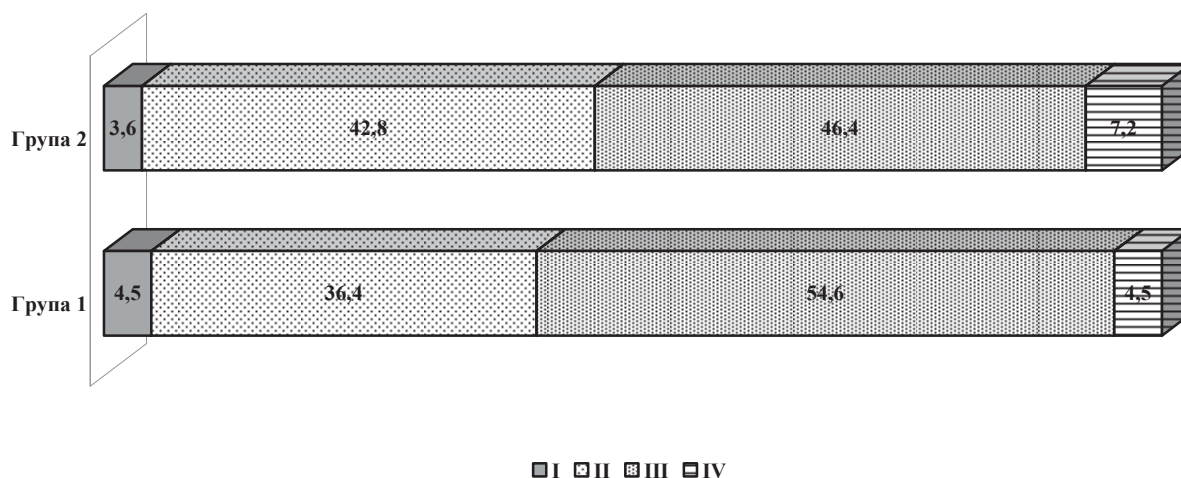


Рис. 2. Розподіл хворих за стадіями згідно з класифікацією GOLD

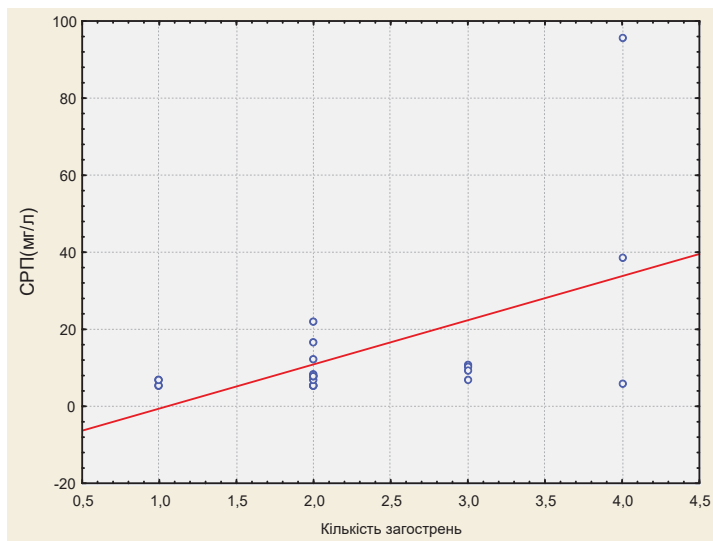


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між кількістю загострень та рівнем СРП

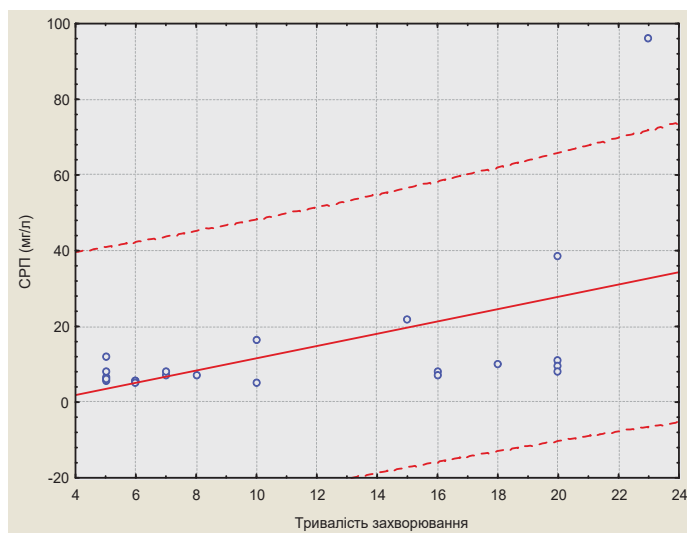


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між тривалістю захворювання та рівнем СРП

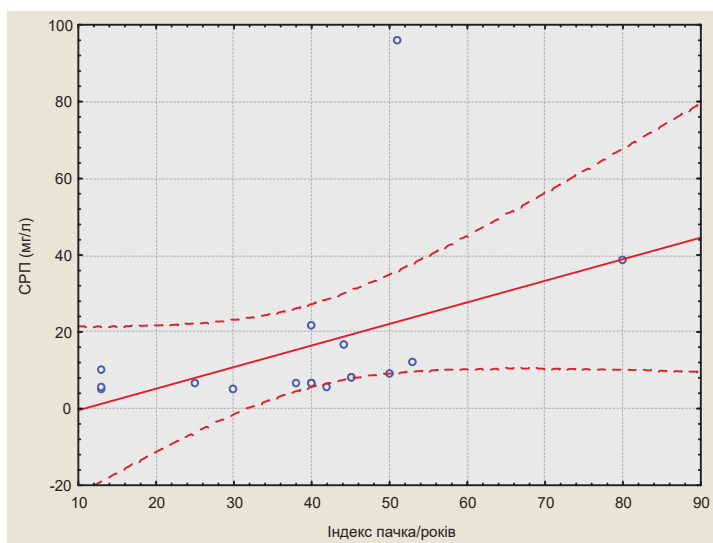


Рис. 5. Кореляційний зв'язок між індексом пачка/років та рівнем СРП

Під час аналізу терапії, яку приймали хворі, встановлено, що у групі хворих з підвищеним рівнем СРП було достовірно більше пацієнтів, які приймали терапію не регулярно ($p=0,04$). Групи не відрізнялися за кількістю хворих, які приймали ІГКС. У другій групі більша кількість

пацієнтів приймала тіотропію бромід, слід зазначити, що 8 хворих з 10 приймали його разом з препаратом сальметерол/флутиказон. Таким чином, хворі, які приймали два бронходилататори з різним механізмом дії та ІГКС, мали кращі показники.

Таблиця 3

Лікування обстежених хворих груп

Показники	Група 1 (n=22)	Група 2 (n=28)	P
Медикаментозно постійно не лікувалися	6 (27,2%)	2 (7,1%)	0,04
Сальметерол/флутиказон	10 (45,4%)	12 (42,8%)	0,85
Беклометазон	4 (18,1%)	2 (7,1%)	0,23
Іпратропію бромід/фенотерол	4 (18,1%)	3 (10,7%)	0,45
Тіотропію бромід	1 (4,5%)	10 (37,5%)	0,008

ВИСНОВКИ

1. Серед обстежених клінічно однорідних хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу перебігу в 44 % хворих виявили підвищений рівень СРП (7,9 [7,1–10,9]). Показник був достовірно вищий порівняно зі здоровими ($p=0,04$).

2. За даними нашого дослідження, на підвищення рівня СРП у стабільну фазу перебігу захворювання впливають: тютюнове навантаження за індексом пачка/рік ($p=0,032$), тривалість захворювання ($p=0,01$). Не встановлено

зв'язку між рівнем СРП та зростом, вагою, ФЗД, стадією, категорією захворювання.

3. Рівень СРП впливав на частоту загострень ($r=0,50$; $p=0,01$). Хворі з підвищеним рівнем СРП мали достовірно більшу кількість загострень за минулий рік ($p=0,01$).

4. У ході дослідження встановлено, що у хворих, які приймають будь-яку, але постійну терапію, рівень СРП нижчий, ніж у хворих, які постійно базисну терапію не приймають.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гашинова К.Ю. Системні прояви та коморбідність у амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ / К.Ю. Гашинова // Укр. пульмонолог. журнал. – 2013. – № 2. – С. 41-45.

2. Гуменюк М.І. Маркери системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / М.І. Гуменюк // Укр. пульмонолог. журнал. – 2014. – № 3. – С. 33-36.

3. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації, “Хронічне обструктивне захворювання легень”: Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555. – Чинний від 2013-06-27. – Київ МОЗ України, 2013. – 92 с.

4. Фещенко Ю. И. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания легких / Ю.И. Фещенко // Укр. пульмонолог. журнал. – 2010. – № 1. – С. 6.

5. C-reactive protein in patients with COPD, controls, smokers and non-smokers / V.M. Pinto-Plata [et al.] // Thorax. – 2006. – N 6. – P. 123-128.

6. C-reactive protein levels are raised in stable Chronic obstructive pulmonary disease patients independent of smoking behavior and biomass exposure / F. Aksu [et al.] // J. Thoracic Disease. – 2013. – Vol. 5. – P. 414-421.

7. Change in C reactive protein levels and FEV1 decline: a longitudinal population-based study / Shabaan R. [et al.] // Respir. Med. – 2006. – Vol. 100. – P. 2112-1120.

8. Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD / S. F. Man [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 32. – P. 1451-1457.

9. Increased serum inflammatory markers in the absence of clinical and skeletal muscle inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease /

K. Piehl-Aulin [et al.] // *Respiration*. – 2009. – Vol. 78. – P. 191-196.

10. Lazovic B. Correlation of C-reactive protein and Serum Level of Fibrinogen with Severity of Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients / B. Lazovic // *Med Arch*. – 2012. – Vol. 66. – P. 159-160.

11. Man S.F. Effects of corticosteroids on systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / S.F. Man, D.D. Sin // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2005. – N2. – P.78-82.

12. Salmeterol/fluticasone treatment reduces circulating C-reactive protein level in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease / Y.J. Tang // *Chin. Med. J. (Engl)*. – 2010. – Vol. 123. – P. 1652-1657.

13. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease / F. Karadag [et al.] // *Eur. J. Int. Med.* – 2008. – Vol. 19. – P. 104-108.

REFERENCES

1. Gashynova KY. [Systemic effects and comorbidity in outpatients with copd]. *Ukr. Pulmonol. J.* 2013;2:41–45. Ukrainian.

2. Gumeniuk MI. [Systemic inflammation markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukr. Pulmonol. J.* 2014;3:33–36. Ukrainian.

3. [On approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care in chronic obstructive pulmonary disease]: Order N 555 MoH of Ukraine. June 27; 2013. Ukrainian.

4. Feschenko YI. [Topical issues of chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukr. pulmonol. Zh.* – 2010;1:6. Russian.

5. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, Celli BR. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax*. 2006;61(1):123-8.

6. Funda Aksu, Nermin Capan, Kurtulus Aksu1, Ruhsar Ofluoglu, Sema Canbakan, Bünyamin Yavuz, Kadir Okhan Akin. C-reactive protein levels are raised in stable Chronic obstructive pulmonary disease patients independent of smoking behavior and biomass exposure. *Journal of Thoracic Disease*. 2013;5(4):414-21.

7. Rafea Shaaban, Sabine Kony, Fathi Driss, Bénédicte Leynaert, David Soussan, Isabelle Pin, Françoise Neukirch, Mahmoud Zureik. Change in C-reactive protein levels and FEV1 decline: A longitudinal population-based study. *Respiratory Medicine*. 2006;100:2112-20.

8. Man SF, Xing L, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Zhang X, Vessey R, Walker TG, Celli BR, Sin DD. Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD? *Eur Respir J.* 2008;32(6):1451-7.

9. Piehl-Aulin K1, Jones I, Lindvall B, Magnuson A, Abdel-Halim SM. Increased serum inflammatory markers in the absence of clinical and skeletal muscle inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2009;78(2):191-6.

10. Lazovic B. Correlation of C-reactive protein and Serum Level of Fibrinogen with Severity of Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Med Arch*. 2012;66:159-60.

11. Man SFP, Sin D.D. Effects of corticosteroids on systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:78–82.

12. Tang YJ1, Wang K, Yuan T, Qiu T, Xiao J, Yi Q, Feng YL. Salmeterol/fluticasone treatment reduces circulating C-reactive protein level in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123:1652-7.

13. Karadag F, Kirdar S, Karul AB, Ceylan E. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Internal Medicine*. 2008;19:104–8.

Стаття надійшла до редакції
21.09.2015

